

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра патологической анатомии с судебной медициной

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
к практическим занятиям для аспирантов**

образовательная программа подготовки научно-педагогических кадров в
аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 биологические науки по
специальности 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология

Владикавказ, 2017

Методические рекомендации к практическим занятиям для ординаторов, проходящих подготовку по программе ординатуры по специальности 31.08.07 Патологическая анатомия разработаны и утверждены на заседании кафедры патологической анатомии с судебной медициной ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ от 09.02.2017г протокол № 7

Составители: зав. каф., проф. Козырев К.М.
доцент Габуева А.А.
доцент Гиева З.В.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патофизиологии, профессор

И.Г. Джиев

Зав. кафедрой нормальной и патологической анатомии животных, ФГБОУ ВПО ГГАУ
Министерства сельского хозяйства РФ,
доктор биологических наук, профессор

С.Г Козырев

Тема: «ПРЕНАТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ».

I. Цели:

Студент должен знать	• Определение пренатальной патологии, этиология и патогенез развития • Понятия о периодах прогенезе и киматогенезе; Гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии • Классификация врожденных пороков развития
Студент должен уметь	• Оценить значение пренатальной патологии для плода, причины смерти при врожденных пороках развития, инфекционных и неинфекционных фетопатиях?
Студент должен владеть	• Патологоанатомическими знаниями для понимания морфогенеза, и микроскопической диагностики врожденных пороков развития, инфекционных и неинфекционных фетопатий

II. Необходимый уровень знаний:

а) из смежных дисциплин

1. Развитие зародыша
2. Понятия о эмбриогенезе

б) из текущего занятия

1. Периоды развития зародыша. Причины развития пренатальной патологии и их значение для организма
2. Врожденные пороки развития

III. Объект изучения:

Макропрепараты :

1. сиамские близнецы
2. диабетическая фетопатия
3. факомелия

Микропрепараты:

1. диабетическая фетопатия
2. милиарные гуммы печени при врожденном сифилисе

IV. Информационная часть

Прежде чем приступить к изучению темы настоящей лекции необходимо вспомнить некоторые общие философские понятия из курса биологии и гистологии, в частности, что такое онто - и филогенез, а также этапы нормального развития плода.

Онтогенез – это процесс индивидуального развития организма от момента его зарождения до смерти.

Термин “онтогенез” введен известным немецким ученым Э.Геккелем в связи с формулировкой основного биологического закона, согласно которому онтогенез есть краткое и сжатое повторение филогенеза – процесса исторического развития органического мира (отдельных типов, классов, отрядов, семейств, родов, видов живых организмов).

В основе онтогенеза лежит цепь строго определенных последовательных биохимических, физиологических и морфологических изменений, специфических для каждого из периодов индивидуального развития организма.

В соответствии с этими изменениями **онтогенез** принято делить на **эмбриональный (зародышевый, или пренатальный) период** и **постэмбриональный (послезародышевый, или постнатальный)**. Первый охватывает время от оплодотворения до рождения, второй – от рождения до смерти.

Общепризнано, что организмы, размножающиеся половым путем, зарождаются в момент оплодотворения яйцеклетки сперматозоидами, в результате чего образуется зародыш. Некоторые исследователи выделяют еще предзародышевую стадию онтогенеза, соответствующую формированию яйцеклетки и сперматозоидов, которая во многом определяет последующее развитие зародыша.

В результате первоначального деления оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) возникает клеточная масса (бластоциста), состоящая из внутренней клеточной массы (эмбриональный диск), окруженной наружным слоем (трофобластом). Клетки трофобласта активно пенетрируют эндометрий и формируют плаценту. Клетки эмбрионального диска являются тотипотентными (то есть, обладают способностью дифференцироваться в любой тип клеток организма). В результате первоначальной дифференцировки образуются три первичных зародышевых листка: эктодерма, мезодерма, энтодерма, из которых затем

образуются различные органы организма в результате деления, организации и дифференцировки составляющих их клеток. Скопление примитивных клеток, из которых в дальнейшем развивается орган, названо закладкой органа. Полностью развитый орган составлен из высокодифференцированных клеток, выполняющих специфическую функцию и имеющих ограниченную способность к делению. Большинство органов человека окончательно формируется и функционирует уже к моменту рождения. Одни органы, такие как сердце, полностью формируются еще во внутриутробной жизни, а другие, например, легкие, продолжают развиваться еще в течение 3-4 недель после рождения. Мозг продолжает развиваться после рождения, достигая зрелости к семилетнему возрасту. Половое развитие происходит во время пубертатного периода.

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

Все развитие, начиная от созревания половой клетки (гаметы) до рождения зрелого плода, делят на два периода:

- период прогенеза;
- период киматогенеза (от греч. *куета* — зародыш).

Период прогенеза соответствует **созреванию гамет** (яйцеклеток и сперматозоидов) до оплодотворения. В этот период возможно возникновение патологии гамет — **гаметопатии**.

Период киматогенеза — соответствует периоду от оплодотворения до родов. В нем различают три периода:

а) **бластогенез** — период от оплодотворения до 15 дня беременности. В этот период идет дробление яйца, заканчивается образованием эмбриобласта и трофобласта;

б) **эмбриогенез** — период с 16 дня до 75 дня беременности, идет основной органогенез и образуется амнион и хорион;

в) **фетогенез** — период с 76 дня по 280 день беременности, происходит дифференцировка и созревание тканей плода, образование плаценты, а также рождение плода. Фетогенез в свою очередь делится на:

- ранний фетальный период (76-180 день беременности);
- поздний фетальный период (181-280 день беременности).

К концу раннего фетального периода незрелый плод приобретает жизнеспособность. Поздний фетальный период завершается созреванием плода с одновременным старением плаценты. **С периодом киматогенеза совпадает период киматопатии.**

Последовательность появления и развития различных признаков организма человека происходит под контролем генетического аппарата. **Онтогенез, таким образом, является процессом реализации полученной от родителей наследственной информации в конкретных условиях окружающей среды.** Вместе с тем следует подчеркнуть, что наряду с жестко запрограммированностью “работы” генов, всего генетического аппарата окружающая среда в процессе онтогенеза оказывает разнообразное воздействие на активность генов.

Изучение генетической программы онтогенеза в значительной степени помогло выявлению причин, а также разработке методов лечения заболеваний, связанных с нарушением деятельности генетического аппарата.

Знание особенностей течения таких заболеваний, причин их появления повышает шанс на излечение. Эти данные необходимы для медико-генетического консультирования при планировании семьи, поскольку выявление носительства генов, обуславливающих развитие той или иной болезни, позволяет врачу дать рекомендации о степени риска передачи таких генов потомству.

ГАМЕТОПАТИИ

Понятие “гаметопатии” охватывает все виды повреждений мужской и женской гаметы (яйцеклетки и сперматозоида), возникающие во время ово- и сперматогенеза до оплодотворения. Гаметопатии обусловлены, главным образом, мутациями. Термин “мутации” широко используется для обозначения любых стабильных врожденных генетических изменений, несмотря на то, связаны они или нет с определяемыми структурными нарушениями в хромосомах. В зависимости от того, в каких структурах наследственного аппарата гаметы произошла мутация возможно развитие различных мутаций: генных, хромосомных или геномных.

Нормальный хромосомный набор: Нормальные клетки человека имеют 46 хромосом: 22 пары аутосом и две половые хромосомы. По одной хромосоме в каждой паре человек получает от каждого родителя.

Половые хромосомы — это пара X хромосом у женщин и X и Y хромосомы у мужчин. Генетический пол может быть установлен при исследовании кариотипа (этот метод является наиболее точным) или при исследовании клеток на наличие **тельца Барра**. Когда в клетке присутствует две X хромосомы (как у нормальной женщины), одна из них (тельце Барра) инактивируется и конденсируется на ядерной мембране. **Отсутствие тельца Барра** свидетельствует о наличии **только одной X хромосомы** (у нормального мужчины (XY) и при синдроме Тернера (XO)). Тельца Барра наиболее легко определяются в мазках многослойного эпителия, которые получают путем соскабливания буккальной слизистой оболочки.

У хромосому можно выявить в интерфазном ядре из-за сильной ее флуоресценции в ультрафиолетовом свете после предварительной окраски квинакрином. Данный метод является одним из способов определения генетического пола.

аметы являются носителями генов, унаследованных ими не только от родителей, но и от всех отдаленных предков. Тяжелые повреждения гамет могут вести к их гибели, развитию бесплодия, спонтанных аборт и выкидышей. Гамета с дефектом гена или генов может стать источником наследственных пороков развития или заболеваний.

НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЛОДА В РЕЗУЛЬТАТЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ.

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ.

Механизмы хромосомных aberrаций:

1. **Нерасхождение гомологичных хромосом** происходит при первом мейотическом делении, в результате которого образуются гаметы. Таким образом, одна гамета получает пары хромосом, а вторая не получает ни одной. После второго мейотического деления образующиеся гаметы содержат 24 или 22 хромосомы. Такие гаметы называются анеуплоидными (**количество хромосом в них не равно 23, нормальному гаплоидному набору человека**). При оплодотворении анеуплоидной гаметы нормальной образуется анеуплоидная зигота, имеющая или три одинаковые хромосомы (трисомия) или только одну (моносомия). **Трисомия или моносомия половых хромосом обычно совместима с жизнью**, например, синдром Клайнфельтера (XXY), синдром Тернера (XO). При аутосомной моносомии теряется огромное количество генетического материала, поэтому она обычно летальна. Некоторые аутосомальные трисомии (21, 13 и 18) совместимы с жизнью, но связаны с тяжелыми нарушениями.
2. **Нерасхождение хромосом** на ранних этапах развития зиготы приводит к **развитию мозаицизма**: присутствию в организме человека двух или более генетически различных клеточных популяций. Фенотипические проявления нарушений колеблются от нормы к классическим проявлениям хромосомных aberrаций. Так, например, у человека с мозаичным кариотипом Тернера (45,X/46,XX) проявления будут колебаться от признаков нормальной женщины до проявлений классического синдрома Тернера (45,XO).
3. **Делеция** — это потеря части хромосомы в результате ее разрыва. Большинство делеций летальны в результате потери огромной части генетического материала. Делеция короткого плеча 4 и 5 хромосом приводит к развитию хорошо изученных синдромов (синдром Вольфа и синдром кошачьего крика соответственно). Частичная делеция хромосом часто определяется в опухолевых клетках.
4. **Транслокация** — это перенос отдельного сегмента одной хромосомы в другую хромосому. При **сбалансированной транслокации** весь генетический материал сохраняется и остается функционально способным, поэтому фенотипических проявлений нет. Наиболее известной сбалансированной транслокацией является перенос целой 21-ой хромосомы в 14-ую хромосому. Такие люди имеют 45 хромосом с отсутствием одной 14 и одной 21 хромосомы и наличием ненормальной большой хромосомы, содержащей материал обеих хромосом (14 и 21); в основном поражаются мужчины, кариотип которых обозначается как 45,XY, t(14; 21). У таких людей могут формироваться аномальные гаметы, в результате чего у потомков может развиваться моносомия 21 (несовместимая с жизнью) или транслокационный тип синдрома Дауна. Другие типы сбалансированных транслокаций являются причиной привычных, или повторяющихся аборт.
5. **Изменения в единичном нуклеотиде** — проявляются нарушением расшифровки триплетного кода, но не вызывает определяемых структурных изменений в хромосомах. Эти нарушения названы **болезнями единичного нуклеотида**.

ПРИЧИНЫ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

Большинство хромосомных дефектов происходит “случайно”, то есть без видимой причины, но в некоторых случаях она может быть установлена:

Возраст матери — при увеличении возраста матери происходит учащение случаев нерасхождения хромосом, подтверждением чего является трисомия 21-ой хромосомы (синдром Дауна). Риск трисомии 21-ой хромосомы, который составляет 1:1500 живорожденных у женщин в возрасте моложе 30 лет, увеличивается до 1:30 у женщин старше 45 лет. Поэтому беременным женщинам старше 35 лет настоятельно рекомендуется производить хромосомный анализ клеток плода, полученных при амниоцентезе. Увеличение материнского возраста также связано с другими синдромами нерасхождения хромосом, например, синдром Клайнфельтера.

Ионизирующее излучение — увеличение количества случаев хромосомных aberrаций наблюдалось у людей, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки. Не существует “безопасной” дозы ионизирующей радиации, поэтому диагностическое рентген-исследование брюшной полости у беременных должно производиться только в исключительных случаях.

Медикаменты и другие химические вещества являются менее частой причиной структурных изменений хромосом. Использование противоопухолевых лекарств, которые нарушают синтез ДНК, в ранние сроки беременности могут привести к гибели плода. Множество широко используемых лекарств, в

том числе и аспирин, вызывают изменения кариотипа в тканевых культурах; однако такой эффект *in vivo* не описан.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ АУТОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Синдром Дауна является наиболее частым аутосомным нарушением (1:700 живорожденных). Он возникает в результате наличия третьей 21 хромосомы, что приводит к развитию характерных клинических проявлений. Дети имеют характерный косой разрез глаз с уплощенным профилем, кососматрющие глаза, резко выраженные вертикальные кожные складки, прикрывающие медиальный угол глазной щели, так называемое сходство с лицами азиатов, раньше называемое “монголоидным”. Постоянным признаком является отставание в умственном развитии. 30% пациентов имеют врожденные пороки сердца, наиболее часто — дефект межжелудочковой перегородки. Также у этих больных повышена заболеваемость различными инфекциями, язвой двенадцатиперстной кишки и острой лейкемией. У пациентов, доживающих до взрослого возраста (50% и более) часто развивается пресенильная деменция с признаками болезни Альцгеймера. При этом в очагах повреждения накапливается бета-амилоид; предполагается, что ген бета-амилоида расположен в 21 хромосоме. Мужчины с синдромом Дауна обычно бесплодны, а женщины могут рожать детей. Потомки матерей с синдромом Дауна могут быть нормальными, потому что лишняя 21 хромосома содержится не во всех гаметах.

Синдром Эдварда — трисомия 18 хромосомы (47, XX/XY, +18) встречается редко. Клинически он проявляется отставанием в физическом и умственном развитии, сопровождаемым характерными физическими недостатками, такими как “стопа ровера” и сжатые в кулаки руки с перекрещивающимися пальцами. В результате тяжелых поражений дети редко выживают более года.

Синдром Патау — трисомия 13 хромосомы (47, XX/XY, +13) также встречается редко. Большинство детей умирает сразу после рождения. Трисомия 13 хромосомы характеризуется нарушением развития подкорковых структур мозга (отсутствие обонятельных луковиц, слияние лобных долей и единственный желудочек головного мозга) и срединных структур лица (расщепление губы, расщепление твердого неба, дефекты носа, единственный глаз [циклоп]).

Синдром кошачьего крика (*cri du chat*) — это нарушение вызвано делецией короткого плеча 5 хромосомы. Мяуканье и звуки, подобные кошачьему крику типичны для этой патологии. Часто наблюдается отставание в умственном развитии и пороки сердца. Срок жизни таких больных незначительно выше, чем у пациентов с трисомией 18 и 13 хромосом.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ АНОМАЛИИ ПОЛОВОЙ ХРОМОСОМЫ

Синдром Кляйнфельтера (гестиккулярная дисгенезия) — встречается довольно часто, приблизительно 1:600 живорожденных мальчиков. Обычно причиной является нерасхождение X-хромосом у матери ребенка, что проявляется наличием лишней X-хромосомы (47, XXY), реже больные с синдромом Кляйнфельтера могут иметь две и более лишних X-хромосом (48, XXXY или 49, XXXXY). Y-хромосома контролирует дифференцировку яичек из примитивных закладок, в результате чего формируется мужской фенотип. До пубертатного периода никаких клинических проявлений не наблюдается. Лишняя X-хромосома нарушает нормальное развитие яичек в пубертатном периоде неизвестным способом. Яички остаются маленькими и не продуцируют сперматозоиды, больные обычно бесплодны. Уровень тестостерона в крови низкий, что приводит к нарушению развития вторичных половых признаков. У больных имеется склонность к высокому росту (тестостерон ускоряет окостенение эпифизов) и евнухоидный внешний вид с высоким голосом, маленьким penisом и ростом волос по женскому типу. Также иногда наблюдается гинекомастия. Иногда наблюдается снижение интеллекта. Диагноз синдрома Кляйнфельтера может быть установлен при нахождении телец Барра в соскобах буккального эпителия у лиц, имеющих мужской фенотип или при анализе кариотипа.

Синдром Тернера (яичниковая дисгенезия) — встречается довольно часто, приблизительно 1:2500 живорожденных девочек. Он развивается в результате расхождения X-хромосом у любого из родителей, что приводит к отсутствию одной X-хромосомы (45, XO). Примерно у половины пациентов с синдромом Тернера обнаруживается мозаицизм (45, XO/46, XX) в результате нерасхождения X-хромосом на ранних стадиях развития эмбриона. В некоторых случаях вторая X-хромосома присутствует, но в ней выявляются тяжелые нарушения (изохромосома, частичная делеция и др.).

Потеря второй X-хромосомы обычно приводит к гибели плода. У выживших детей наблюдается лимфедема шеи, которая присутствует и у взрослых, приводя к формированию толстой шеи. Часто наблюдаются врожденные аномалии сердца (наиболее часто — коарктация аорты), низкий рост, ожирение и нарушения строения скелета. Интеллект не нарушен. В присутствии одной X-хромосомы (и отсутствии Y-хромосомы) примитивные половые железы развиваются как яичники. Отсутствие второй X-хромосомы приводит к нарушению развития яичников в пубертатном периоде. Яичники остаются маленькими и в них не обнаруживаются примордиальные фолликулы. Также нарушается синтез эстрогенов, что проявляется нарушением эндометриального цикла (аменорея) и слабым развитием женских вторичных половых признаков.

Диагноз может быть поставлен при отсутствии телец Барра в соскобах буккального эпителия у лиц, имеющих женский фенотип или при анализе кариотипа.

Синдром XXX (“суперженщины”) — присутствие третьей X-хромосомы у женщин. Большинство пациентов являются нормальными. У некоторых наблюдаются нарушения умственного развития, нарушения менструального цикла и снижение фертильности (плодовитости).

Синдром ХУУ — присутствие лишней Y-хромосомы у мужчин. Большинство пациентов нормальные. У некоторых может наблюдаться агрессивность поведения и легкое отставание в умственном развитии, распространенность — 1:1000 живорожденных мальчиков.

Синдром нестабильности X-хромосомы — при этом синдроме наблюдается отставание в умственном развитии у 80% мужчин, имеющих поврежденную X-хромосому, а у женщин — только 30% (вероятнее всего, в результате предпочтительной инактивации поврежденной X-хромосомы). Аномалия заключается в необычно большом количестве повторений нуклеотидных триплетов на самом конце длинного плеча X-хромосомы (Xq27). Частота распространения — до 1:1000 у мужчин и 1:2000 — у женщин.

ГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПО ЗАКОНАМ МЕНДЕЛЯ

Генные пороки могут наследоваться по:

- **аутосомно-рецессивному** типу (порок возникает при условии, что мутантный ген унаследован от отца и матери, которые могут быть здоровы);
- **аутосомно-доминантному** типу (мутантный ген передается от одного из родителей, который страдает аналогичным пороком).

Аутосомные доминантные болезни (табл. 1): большинство аутосомных доминантных заболеваний не являются смертельными, больные доживают до взрослого возраста и могут передавать аномальный ген потомству. Однако иногда наблюдаются спорадические (несемейные) случаи в результате новых мутаций. Характеристиками многих аутосомных болезней являются вариация частоты, с которой аномальный ген проявляется себя клинически в виде болезни (пенетрантность) и степень выраженности этих клинических проявлений у различных индивидуумов (экспрессивность).

Таблица 1

Наиболее важные врожденные заболевания¹

Доминантный	Хромосомы ²		Рецессивный
Семейная гиперхолестеринемия	19	11	Серповидноклеточная анемия
Поликистоз почек (взрослый тип)	16	16	Альфа-талассемия
Наследственный эллиптоцитоз	1, 2	16	Бета-талассемия
Нейрофиброматоз (I тип)	17	7	Кистозный фиброз (муковисцедоз)
Наследственный сфероцитоз	8, 14		
Болезнь Вон Виллебранда	12	1	Болезнь Гаучера
Синдром Элера-Данлоса		6	Семейный гемохроматоз
Опухоль Вильмса	11	7	Недостаточность миелопероксидазы
Семейный полипоз кишечника	5	15	Болезнь Тау-Сач
Ретинобластома	13	14	α_1 -антипротеазная недостаточность
Синдром Марфана		12	Фенилкетонурия
Ахондроплазия			Альбинизм
Синдром незавершенного остеогенеза	17	13	Болезнь Вильсона
Острая перемежающаяся порфирия	1		Галактоземия
			Болезни накопления гликогена
Хорея Гентингтона	4	22	Болезнь Хурлера
			Алкаптонурия
Врожденная геморрагическая телеангиэктазия		22	Метахроматическая лейкодистрофия
Семейный амилоидоз	18		

¹ Упорядочено по частоте встречаемости, наиболее распространенные — вверху ($\approx 1:100$), менее распространенные — внизу ($\approx 1:100000$). Всего найдено около 2000 заболеваний, имеющих аутосомно-доминантный тип наследования, около 700 с аутосомно-рецессивным типом и более 200 со связанным с X-хромосомой типом наследования.

² Локализация в хромосомах (если известна).

Аутосомные рецессивные заболевания (табл. 2): большинство аутосомных рецессивных заболеваний характеризуется недостаточностью ферментов, что приводит к биохимическим дефектам, которые называются **врожденной “ошибкой” (нарушением) метаболизма**. У людей с гетерозиготным генотипом (носителей) уровень этих энзимов или других нормальных протеинов может быть снижен, но не проявляться в виде болезни (один ген остается функционирующим). При гомозиготном генотипе болезнь развивается в результате недостатка важных белков (например, гемоглобина А при талассемии), присутствия патологических продуктов (например, гемоглобина С при серповидноклеточной анемии) или накопления токсических метаболитов в ферментных системах в результате отсутствия определенных энзимов (например, болезни накопления). При таких заболеваниях больные обычно погибают в детском возрасте, однако в некоторых случаях при соответствующем лечении больные могут доживать до преклонных годов, например, люди с фенилкетонурией могут вести нормальный образ жизни при полном исключении фенилаланина из пищи. Многие аутосомные рецессивные заболевания встречаются часто в семьях с близкородственными браками.

Таблица 2

Болезни, передающиеся по связанному с X-хромосомой типу

Рецессивные¹
Красно-зелёная цветовая слепота ²
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Синдром нестабильности X-хромосомы ³
Мышечная дистрофия Даччена
Гемофилия А (дефицит VIII фактора)
Агаммаглобулинемия
Хроническая гранулематозная болезнь
Иммунодефицит Брутона
Тестикулярная феминизация
Синдром Леш-Нихана
Болезнь Фабри
Болезнь Кристмаса (дефицит IX фактора)
Синдром Хантера
Доминантные
Гипофосфатемический рахит (витамин-D-резистентный)
Псевдогиперпаратиреоидизм

¹ Упорядочено по частоте встречаемости (синдром нестабильности X-хромосомы 1:1000, синдром Хантера 1:100000).

² Полная цветовая слепота (аутосомно-рецессивный тип наследования) встречается очень редко).

³ Синдром нестабильности X-хромосомы имеет следующую частоту встречаемости: 1:1000 у мужчин и 1:2000 у женщин.

ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Эти заболевания возникают в результате врожденного нарушения генов, кодирующих синтез определенных энзимов, что приводит к блокированию метаболических путей на определенном этапе. Недостаточность ферментов проявляется чаще в нарушении обмена аминокислот, липидов, углеводов и мукополисахаридов с накоплением субстратов и недостатком продукта ферментных реакций. Это может стать причиной повреждения клеток. Все эти заболевания редки. Большинство имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, а некоторые — рецессивные, связанные с X-хромосомой. Нарушения обмена аминокислот (табл. 3)

Типичным примером являются нарушения обмена фенилаланина и тирозина (рис. 1). При фенилкетонурии отсутствие фенилаланингидроксилазы препятствует преобразованию фенилаланина в тирозин. Это приводит к дефициту тирозина в клетках (с нарушением синтеза меланина и отсутствием пигментации) и в такой же степени — накоплению фенилаланина, который является токсичным для нервных клеток (что приводит к развитию умственной недостаточности). Фенилкетонурия — это пример биохимического нарушения, которое не имеет специфических морфологических признаков в пораженных клетках. Диагноз ставится при нахождении высоких уровней фенилаланина в моче и сыворотке крови. Лечение заключается в исключении фенилаланина из рациона.

Таблица 3

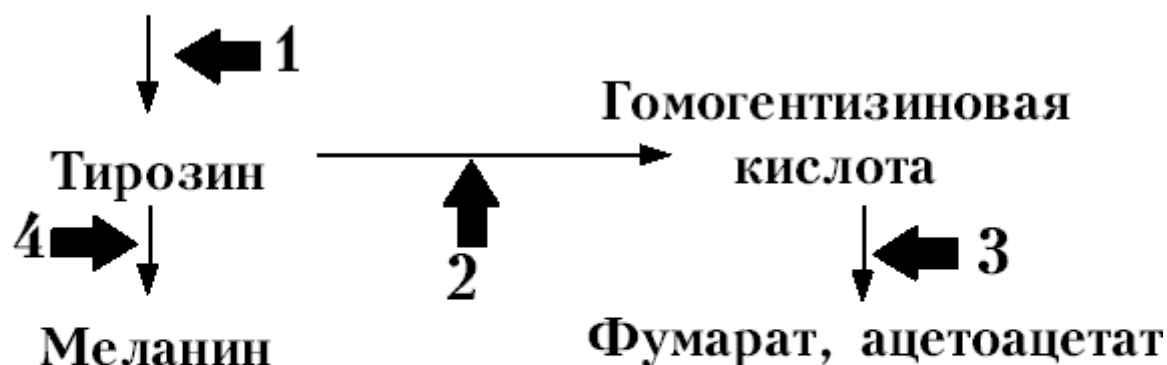
Примеры врожденной недостаточности ферментов, принимающих участие в обмене аминокислот¹

Заболевание	Аминокислота	Дефицит фермента	Клинические характеристики
Фенилкетонурия	Фенилаланин	Фенилаланин-гидроксилаза	Умеренное недоразвитие, специфический запах изо рта, экзема, повышение уровня фенилаланина в крови.

Врожденная тирозинемия	Тирозин	Оксидаза гидроксифенил-пировиноградной кислоты	Цирроз печени, нарушение функции почечных канальцев; повышение уровня тирозина в крови.
Гистидинемия	Гистидин	Гистидиназа	Умственное недоразвитие, нарушения речи.
Болезнь мочи в виде кленового сиропа (кетонаминоацидурия)	Лейцин, валин, изолейцин	Оксидаза кетокислот	Умственное недоразвитие, моча с запахом кленового сиропа.
Гомоцистинурия	Метионин, гомоцистеин	Цистатионинсинтетаза	Умственное недоразвитие, тромбоэмболическая пневмония, эктопия хрусталика.

¹ Все приведенные в этой таблице заболевания имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Фенилаланин



БОЛЕЗНЬ

- 1 Фенилкетонурия
- 2 Тирозинемия
- 3 Алкаптонурия
- 4 Альбинизм

ПРОЯВЛЕНИЯ

- Повышение уровня метаболитов фенилаланина
- Повышение уровня тирозина
- Повышение уровня гомогентизиновой кислоты
- Отсутствие меланинового пигмента

Рис.1. Врожденные нарушения метаболизма фенилаланина и тирозина

Нарушения обмена липидов (болезни накопления липидов)

Недостаток ферментов, представленных в табл. 4, приводит к нарушению родственных путей метаболизма сфинголипидов. Эта недостаточность приводит к накоплению больших количеств сложных липидов в клетках. Большинство этих энзимов является лизосомными и аномальные липиды накапливаются во вторичных лизосомах, поэтому они еще называются **лизосомными болезнями накопления**. За исключением болезни Фабри, которая является рецессивной и связанной с X-хромосомой, все остальные являются аутосомно-рецессивными.

Таблица 4

Лизосомальные (или липидные) болезни накопления

Заболевание	Дефектный энзим	Накапливающийся липид	Поражаемые ткани
Болезнь Тау-Сач	Гексозаминидаза А	G _{M2} ганглиозид	Мозг, сетчатка глаза.
Болезнь Гаучара	β-глюкозидаза(глюкоцереброзидаза)	Глюкоцереброзиды	Печень, селезёнка, костный мозг, головной мозг.
Болезнь Ниманна-Пика	Сфингомиелиназа	Сфингомиелин	Головной мозг, печень, селезёнка.

Метахроматическая лейкодистрофия	Арилсульфатаза А	Сульфатиды	Головной мозг, почки, печень, периферические нервы.
Болезнь Фабри	α -галактозидаза	Тригексозид церамида	Кожа, почки.
Болезнь Краббе	Галактозилцерамид	Галактоцереброзид	Головной мозг.

Накопление липидов наблюдается в различных клетках в зависимости от варианта заболевания. Поражение паренхиматозных клеток приводит к развитию дистрофий и некроза этих клеток. Поражение нейронов, например, при болезни Тау-Сач и детских формах болезней Гаучера и Ниманна-Пика, вызывает тяжелые нарушения умственного развития и смерть. Почечная недостаточность наблюдается при ренальной форме болезни Фабри. Более легкие формы болезней Гаучера и Ниманна-Пика у взрослых приводят к накоплению липидов в ретикулоэндотелиальных клетках, что сопровождается увеличением печени и селезенки.

Диагностика:

1. **Клинические проявления** — при болезни Тау-Сач липиды накапливаются в сосочке зрительного нерва, что приводит к появлению вишнево-красной метки, видимой при офтальмоскопии. При болезни Фабри наблюдается диффузное поражение кожи, а при болезни Гаучера — гепатоспленомегалия.
2. **Микроскопическое исследование** — при световой микроскопии пораженных тканей, таких как мозг, костный мозг, печень и селезенка, определяются аномальные клетки, увеличенные в объеме за счет накопления большого количества липидов в цитоплазме. Пораженные клетки при болезни Тау-Сач и Ниманна-Пика имеют пенистую цитоплазму. При болезни Гаучера клетки имеют характерную исчерченность цитоплазмы (“гофрированная бумага”).

При электронной микроскопии характерные включения представляют собой перерастянутые лизосомы. При болезни Тау-Сач они завитые, при болезни Ниманна-Пика они имеют вид параллельных пластинок (“тельца-зебры”), при болезни Гаучера накапливающиеся липиды упорядочены в виде поленицы дров.

Нарушения обмена гликогена

Болезни накопления гликогена (табл. 5) связаны с недостатком ферментов, участвующих в обмене гликогена. Большинство этих болезней передается аутосомно-рецессивно и проявляются в младенческом или детском возрасте.

Таблица 5

Болезни накопления гликогена

Тип	Дефектный фермент	Тяжесть	Поражаемые ткани
I (болезнь Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Тяжелая	Печень, почки, кишечник.
II (болезнь Помпе)	α -1,4-глюкозидаза	Летальная	Распространённое поражение, но больше всего - сердце.
III (болезнь Кори)	Амило-1,6-глюкозидаза (деполимеризующий)	Умеренная	Распространённое поражение, но больше всего - печень.
IV (болезнь Андерсена)	Амило-1,4 $\rightarrow$ 1,6-трансглюкозидаза (полимеризующий)	Летальная	Распространённое поражение, но больше всего - печень.
V (болезнь Мак Ардла)	Мышечная фосфоорилаза	Умеренная	Скелетная мускулатура
VI (болезнь Херса)	Печеночная фосфоорилаза	Умеренная	Печень
VII-XII	Очень редкие болезни	Различная	Различные

Гликоген накапливается в цитоплазме и может быть выявлен при электронной микроскопии в виде гранул. При обычной фиксации срезов гликоген вымывается раствором формалина. Пораженные клетки на обычных гистологических срезах при световой микроскопии выглядят пустыми. Для определения гликогена в клетках необходима фиксация в этиловом спирте и окраска кармином Беста или ШИК-реакция.

Поражение печени проявляется в виде гепатомегалии, фиброза и печеночной недостаточности; поражение сердца приводит к сердечной недостаточности. Поражение печени, например, при 1 типе, проявляется гипогликемией, так как основным источником глюкозы крови является расщепленный гликоген печени. Нарушение доставки глюкозы к скелетным мышцам проявляется судорогами и слабостью.

Нарушения обмена мукополисахаридов (мукополисахаридозы)

Мукополисахаридозы (табл. 6) являются редкими врожденными лизосомными болезнями накопления, при которых недостаток лизосомных ферментов приводит к накоплению мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в лизосомах различных клеток. Все они передаются аутосомно-рецессивно, за исключением синдрома Хантера, который передается рецессивно, связанно с X-хромосомой.

Таблица 6

Мукополисахаридозы

Тип	Дефектный фермент	Накапливающиеся МПС	Поражаемые ткани	Тип наследования	Тяжесть
I (синдром Херлера)	α -L-идуронидаза	Гепарансульфат, дерматансульфат	Кожа, кости, роговица, мозг, печень, селезенка.	Аутосомно-рецессивный	Тяжелая
II (синдром Хантера)	L-идуроносульфат сульфатаза	Гепарансульфат, дерматансульфат	Кожа, кости, сердце, уши, сетчатка.	Связанный с X-хромосомой рецессивный	Средняя
III (синдром Санфилиппо)	Многие	Гепарансульфат	Мозг, кожа.	Аутосомно-рецессивный	Средняя
IV (синдром Морквико)	N-ацетилгалактозамин-5-сульфатаза	Кератансульфат, хондроитинсульфат	Кожа, мозг, кости, глаза.	Аутосомно-рецессивный	Легкая
V-VII	Редкие заболевания с поражением многих ферментов	Различные	Различные	Аутосомно-рецессивный	Легкая

Накопление гликозаминогликанов в клетках приводит к резкому увеличению размеров пораженных клеток. Поражение макрофагов и эндотелиальных клеток приводит к гепатоспленомегалии и деформациям, обусловленным изменениями в коже и костях. Могут наблюдаться специфические изменения лицевого черепа: гаргоилизм, хондроостеодистрофия, липохондродистрофия, множественный дизостоз (синдром Херлера). При исследовании препаратов цитоплазма пораженных клеток выглядит пустой (баллонные клетки). В клетках периферической крови гликозаминогликаны обнаруживаются в виде больших пурпурных цитоплазматических гранул (тельца Альдер-Рейли).

Также наблюдается поражение паренхиматозных клеток. Дистрофия нейронов проявляется умственной отсталостью; поражение миокарда приводит к сердечной недостаточности.

КИСТОЗНЫЙ ФИБРОЗ (МУКОВИСЦИДОЗ)

Кистозный фиброз является частым врожденным заболеванием, передающимся аутосомно-рецессивно и поражает одного из двух тысяч кавказских детей. Очень редко оно встречается у чернокожих и азиатов. Генетическим дефектом при этом заболевании является делеция трех оснований, кодирующих фенилаланин 508 в последовательности аминокислот длиной 1480 в длинном плече 7-ой хромосомы. Эта мутация определяется в 75% случаев. Около 2-5% населения США являются гетерозиготными носителями аномального гена.

Болезнь характеризуется продуцированием аномально вязкого секрета всеми железами организма. Основным дефектом является непроницаемость мембран эпителиальных клеток для ионов хлора. Ген кистозного фиброза кодирует мембранный протеин, который выступает в роли хлоридного канала. Это приводит к:

- увеличению количества солей в секрете потовых желез;
- снижению содержания воды в секретах желез дыхательной, пищеварительной систем и поджелудочной железы, что проявляется в виде увеличения вязкости секретов.

Патологические изменения при кистозном фиброзе возникают в результате закупорки протоков экзокринных желез вязким секретом, поэтому альтернативным названием является **муковисцидоз**. Нарушение функции **поджелудочной железы** обнаруживается у 80% пациентов. Закупорка протоков приводит к развитию хронического воспаления, атрофии ацинусов, фиброзу и дилатации протоков (поэтому применяется термин **фибро-кистозная болезнь**). В результате этого снижается количество панкреатических липаз в кишечнике, что служит причиной нарушения расщепления жиров и появления стеаторреи.

Изменения в **легких** являются наиболее тяжелыми проявлениями кистозного фиброза. Закупорка бронхов слизистыми пробками приводит к развитию ателектазов легких, рецидивирующих инфекций, включая абсцесс легкого, и, в конечном счете, к фиброзу и формированию бронхоэктазов.

Повышенное количество вязкой интестинальной слизи в просвете **кишечника** может привести к кишечной непроходимости в неонатальном периоде (мекониум-илеус). В результате обструкции **желчных протоков** может развиваться желтуха; изменения в выносящих **протоках и семенных пузырьках** у мужчин может стать причиной бесплодия.

Диагноз ставится на основании определения уровня электролитов в секрете потовых желез. Повышение уровня солей натрия до 60 мэкв/л позволяет поставить диагноз кистозного фиброза.

Большинство больных с кистозным фиброзом умирают в результате легочных осложнений. Двадцать лет назад пациенты редко доживали до подросткового возраста. Сегодня многие из них доживают до взрослого возраста, однако, ожидаемая продолжительность жизни для этого контингента все равно остается намного ниже, чем в норме. Современные методы позволяют определять гетерозиготных носителей кистозного фиброза.

Заболевания, имеющие рецессивный тип наследования

У гетерозиготных носителей с рецессивным типом наследования, как аутосомно, так и X-связано, клинических проявлений заболевания нет. Однако при большинстве заболеваний биохимические нарушения существуют, что дает возможность определять носителей генов и имеет большое значение для предупреждения возникновения заболевания у потомков и его ранней диагностики.

Гемофилия А является типичным примером определения гетерозиготных носителей. Пациенты с гемофилией имеют низкий уровень фактора VIII в плазме. У женщин, которые являются гетерозиготными носителями, уровень этого фактора колеблется в интервале от нормальных значений до определяемых у больных гемофилией. Соотношение между свертывающей активностью VIII фактора (сниженного при гемофилии А) и связанного с фактором VIII антигена (нормального при гемофилии А) позволяет выявить гетерозиготных носителей более чем в 90% случаев.

Киматопатии делят на:

- бластопатии;
- эмбриопатии;
- фетопатии (ранний и поздний).

Этиология киматопатий. Нарушения развития плода в результате действия внешних агентов (тератогенов). В большинстве случаев точная причина аномалий плода не известна. Известные же причины распадаются на две большие группы:

- действующие на геном;
- действующие преимущественно на пролиферирующие клетки эмбриона или плода.

Врожденная патология, вызванная нарушениями развития плода, наблюдается у приблизительно 2% новорожденных и является наиболее частой причиной неонатальной смертности и заболеваемости. При большинстве аномалий не обнаруживается никаких хромосомных нарушений, и они не являются наследственными. **Факторы, вызывающие пороки развития**, получили название **тератогенных** (от греч. *teratos* — уродство). Несмотря на выявление многих тератогенных агентов, причина большинства нарушений является неизвестной. Наиболее изученными причинами киматопатий являются следующие:

1. **Ионизирующее излучение:** кроме прямого действия воздействия на ДНК и генетический аппарат клетки, ионизирующая радиация обладает прямым токсическим эффектом на клетки развивающегося плода и является причиной многих врожденных аномалий в результате воздействия ее в период беременности;
2. **Тератогенные вирусные инфекции:** вирус краснухи является наиболее сильным тератогенным вирусом, то есть он служит причиной большого количества врожденных дефектов. Трансплацентарное инфицирование плода вирусом во время первого триместра беременности, когда плод развивается наиболее активно, приводит к развитию большого количества врожденных аномалий. Наиболее выражен риск (около 70%) в первые 8 недель беременности. Вирус краснухи нарушает синтез белков в тканевых культурах. Синдром краснухи объединяет триаду врожденных аномалий: пороки сердца, глухоту и катаракту, которые очень часто наблюдаются у больных детей. Также были описаны случаи микроцефалии, умственной отсталости и микрофтальмии. Риск инфицированности плода вирусом краснухи резко снизился в результате активной иммунизации против этой инфекции. Тератогенный эффект других вирусных инфекций дискутируется. Имеются сообщения о тератогенном действии **вирусов гриппа, паротита (свинки) и ветряной оспы**.
3. **Медикаменты:** во время беременности необходимо по возможности исключить прием лекарств любого типа, за исключением случаев, когда это необходимо для спасения жизни матери или плода. *Нет лекарств, которые могут быть признаны полностью безопасными, особенно во время ранних сроков беременности.* Несмотря на то, что все применяемые лекарства, проходят испытания на беременных животных, безопасность их для людей может быть установлена только после многолетнего их использования, как это случилось в США при использовании талидомида и диэтилстильбэстрола.

Талидамид: является слабым седативным препаратом, который широко использовался в Европе в 60-х годах, пока не появились эпидемиологические доказательства того, что он является причиной определенных нарушений развития плода (фокомелии) при использовании его во время беременности. В результате нарушения развития конечностей ноги и руки ребенка напоминают лапы моржа — короткие культы конечностей, близко расположенные к туловищу.

Диэтилстильбэстрол: является синтетическим эстрогеном, который широко использовался в 50-х годах для лечения угрожающего аборта. У дочерей женщин, принимавших диэтилстильбэстрол, часто развивались эпителиальные аномалии влагалища, включая увеличение

количества слизистых желез (вагинальный аденоз), в более тяжелых случаях — светлоклеточную аденокарциному.

4. **Алкоголь (фетальный алкогольный синдром):** потребление матерью алкоголя во время органогенеза в ранний период беременности приводит к врожденным нарушениям, выраженность которых зависит от количества употребляемого алкоголя, когда женщина может еще не знать, что она беременна. Фетальный алкогольный синдром (ФАС) обнаруживается у 1 из 1000 живорожденных в США и у 30-50% детей, рожденных матерями, которые употребляют более 125 г алкоголя (около 450 мл виски) в день. Фетальный алкогольный синдром характеризуется отставанием в физическом развитии, наличием нарушений строения лицевого черепа (узкие глазные щели, микрогнатия), сердечных пороков (наиболее часто — дефекты перегородок), нарушениями строения позвоночника, включая *spina bifida*, и умственной отсталости с микроцефалией и недоразвитием мозга.
5. **Курение сигарет:** курение большого количества сигарет во время беременности приводит к отставанию ребенка в физическом развитии. По литературным данным тератогенного эффекта курения не описано.

Из других экзогенных факторов влияющих на развитие киматопатий следует отметить гипоксию различного генеза, эндокринные заболевания матери такие как сахарный диабет, тиреотоксический зоб.

Патогенез киматопатий. Почти любая причина, причиняющая вред ребенку или взрослому, может также влиять на плод. Несмотря на то, что плод защищен от прямого воздействия внешней среды, он является особо чувствительным к повреждениям во время быстрого размножения клеток и первичной дифференцировки органов. К тому же нормальный рост плода сильно зависит от нормальной экспрессии генетической информации и интеграции между плацентой и кровотоком матери.

Механизм развития киматопатий до настоящего времени изучен недостаточно. Вместе с тем, выявлен ряд закономерностей:

- **при любом патогенном действии** обязательно происходит нарушение нормального хода развития зародыша, то есть нарушение онтогенеза, обозначаемого как дизонтогенез. *Дизонтогенез* в различные периоды киматогенеза *проявляется на разных уровнях* — от грубых нарушений развития зародыша, не совместимых с жизнью *в период бластогенеза*, до ультраструктурных изменений в клетках *в позднем фетальном периоде*.
- **в позднем периоде киматогенеза** возможна дополнительная ответная реакция со стороны зародыша на воздействие патогенного фактора в виде общепатологических процессов, таких как повреждения, компенсаторно-приспособительные, воспаление, иммунных реакций. Поэтому *возможно сочетание аномалий развития плода с патологическими процессами*. Например, формирование пороков сердца с гиперплазией соединительной ткани, сочетание пороков развития головного мозга с наличием некрозов, кровоизлияний.
- **большое значение в патогенезе того или иного состояния зародыша имеет время воздействия** на него патогенного фактора.

В *период бластогенеза* зародыш на любое воздействие отвечает нарушением имплантации или развития. Гибель эмбриона в результате тяжелых нарушений в первые 14 недель называется спонтанным (самопроизвольным) абортom, а в более поздние сроки — внутриутробной смертью плода. В *период эмбриогенеза* почти любое повреждение приводит к развитию того или иного врожденного порока или к гибели эмбриона. Ряд тератогенных факторов обладают “филией” к определенным тканевым зачаткам и вызывают определенные виды пороков (например, талидомид и диэтилstilbэстрол). Вместе с тем один и тот же тератогенный фактор может вызвать разные пороки развития, действуя в разные сроки эмбриогенеза. Кроме того, необходимо учитывать, что различные тератогенные факторы приведут к одному и тому же пороку развития в зависимости от времени их воздействия на эмбрион. Для каждого органа существует определенный отрезок времени, в течение которого при воздействии тератогенного фактора возникает порок развития этого органа. Этот отрезок времени получил название **тератогенного терминационного периода**, *то есть предельного срока, в течение которого тератогенный фактор может вызвать врожденный порок*. Пользуясь данными эмбриологии, можно судить о сроках возникновения того или иного порока развития и составить так называемые тератологические календари для пороков развития различных органов. Доказано, что чем выше митотическая активность развивающихся тканей, тем чувствительнее они к воздействию тератогенного фактора.

В **период фетогенеза** происходит дальнейшая дифференцировка тканей и созревание органов плода. Все виды патологии плода, возникающие в этот период, называют фетопатиями (от лат. foetus — плод). Различают **ранние** (до 28 недели беременности) и **поздние** (от 28 недели и до родов) **фетопатии**. Фетопатии характеризуются следующими **особенностями**:

- редкостью врожденных пороков, обусловленных воздействием тератогенных факторов в плодный период;
- 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 (например, при мегаколоне избыточное развитие мышечной ткани в стенке кишки при

отсутствии в ней достаточно развитых нервных клеток; задержка созревания почек сопровождается обилием клубочков зародышевого типа).

- наличием преимущественно **генерализованных форм инфекций**. Характерны множественные очаги, главным образом альтеративного воспаления в паренхиматозных органах, либо наличие генерализованного гранулематоза (например, при врожденном листериозе);
- инфекционные и токсические процессы сопровождаются выраженным **геморрагическим диатезом** (петехии на коже, слизистых оболочках, кровоизлияния во внутренние органы);
- наблюдается задержка инволюции и избыточная пролиферация клеток в очагах экстрамедуллярного кроветворения;
- отмечается преобладание в процессах гипертрофии и регенерации гиперплазии элементов мезенхимы, приводящим к избыточному развитию соединительной ткани (например, при муковисцидозе — в поджелудочной железе, при фиброэластозе сердца — разрастание эластической и фиброзной ткани в эндокарде).

БЛАСТОПАТИИ

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

- пустые зародышевые мешки (они образуются вследствие аплазии или ранней гибели эмбриобласта с последующей его резорбцией);
- гипоплазия и аплазия внезародышевых органов (амниона, амниотической ножки, желточного мешка);
- двойниковые пороки развития (симметричные и асимметричные, то есть полностью или частично не разделившиеся близнецы);
- внематочная беременность (имплантация оплодотворенного яйца в роге и у внутреннего зева матки) или нарушение глубины имплантации (поверхностная, необычно глубокая).

Причиной blastopatii чаще всего является хромосомные aberrации в сочетании с влиянием среды (например, эндокринные, сердечно-сосудистые заболевания матери, гипоксия и др.)

Патология развития всего эмбриона представляет собой общие нарушения, в большинстве случаев не совместимые с жизнью. Большая часть зародышей, поврежденных в результате blastopatii, элиминируется путем спонтанных аборт, причем элиминация, как правило, происходит не в момент повреждения зародыша или даже его гибели, а несколько позднее, обычно через 3-4 недели. Одиночные и множественные пороки развития, возникающие в период бластулы (в первые 8-12 недель), встречаются примерно в 30% всех спонтанных абортов. Сочетание этих пороков с аномалиями последа, как правило, приводит к гибели зародыша.

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

ЭМБРИОПАТИИ

Все виды патологии эмбриона (с 16 по 75 день беременности), индуцированные воздействием повреждающих факторов, называют эмбриопатиями. Эмбриопатии характеризуются нарушениями формирования органов, которые, в конечном счете, заканчиваются или гибелью эмбриона или **врожденными пороками развития**. В качестве синонимов термина “врожденный порок развития” могут применяться термины “врожденные аномалии”, “врожденные пороки” и “пороки развития”.

Под термином “**врожденный порок развития**” следует понимать стойкие морфологические изменения органа или всего организма, возникающие внутриутробно, выходящие за пределы их возможного строения и приводящие к расстройствам функции. Степень выраженности врожденных пороков развития различна: от незначительных отклонений в структуре одного органа до тяжелых изменений многих органов, несовместимых с жизнью.

К врожденным порокам относятся следующие нарушения развития:

- А. аплазия (агенезия)** — полное врожденное отсутствие органа или его части. В большинстве случаев оба термина применяются как синонимы, однако, чтобы подчеркнуть не только отсутствие органа, но и его зачатка, используют термин “агенезия”. Отсутствие отдельных частей органа в ряде случаев обозначается термином, образованным от греческого слова *oligos* (малый) и названия пораженного органа (например, “олигодактилия” — отсутствие одного или нескольких пальцев, “олигогирия” — отсутствие отдельных извилин головного мозга)
- В. врожденная гипоплазия** — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размеров органа. Уменьшение массы тела плода или новорожденного называют “**врожденная гипотрофия (гипоплазия)**”. По отношению к детям старшего возраста для обозначения уменьшенных размеров тела применяют термин “**нанизм**” (**карликовость, микросомия**);

- С. **врожденная гипертрофия (гиперплазия)** — увеличение относительной массы (или размера) органа за счет увеличения количества (гиперплазии) или объема (гипертрофии) клеток. Макросомия (гигантизм) — увеличение длины и массы всего тела. Для обозначения увеличения органов или их частей применяют приставку от греч. *pachis* (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”).
- Д. **изменение формы органов**, связанного с **атрезией** — полным отсутствием канала или естественного отверстия, **стенозом** — сужением канала или отверстия, **неразделением (слиянием) органов**. Название пороков, определяющих неразделение конечностей или их частей, начинается с греческой приставки *syn*, *syn* (вместе), например, “синдактилия” — неразделение пальцев, “симподия” — неразделение нижних конечностей.
- Е. **эктопия** — смещение органа, то есть расположение его в необычном месте (например, расположение почки в малом тазу, расположение сердца вне грудной клетки).
- Ф. **персистирование** — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду развития. Одну из форм персистирования представляет **дизрафия (арафия)** — незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры).
- Г. **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, лишённого эпителиальных структур.

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития разделяют по *степени распространенности в организме, по локализации* в том или ином органе, *по этиологии*.

По распространенности врожденные пороки могут быть:

- **изолированные**, локализованные в одном органе (например, стеноз привратника, персистирование артериального протока);
- **системные** — в пределах одной системы органов (например, хондродисплазия);
- **множественные**, локализованные в органах двух и более систем.

По локализации врожденные пороки развития органов и систем бывают:

1. Центральной нервной системы и органов чувств;
2. Лица и шеи;
3. Сердечно-сосудистой системы;
4. Дыхательной системы;
5. Органов пищеварения;
6. Костно-мышечной системы;
7. Мочевых органов;
8. Половых органов;
9. Эндокринных органов;
10. Кожы и ее придатков;
11. Прочие.

Этиологическая классификация практически невозможна, во всяком случае, в настоящее время, так как причина, вызвавшая порок, большей частью остается нераскрытой. **По этиологическому признаку** различают три группы врожденных пороков:

- **наследственно обусловленные** пороки (генные и хромосомные);
- **экзогенные**, то есть пороки развития, обусловленные повреждением тератогенными факторами непосредственно эмбриона или плода;
- **мультифакториальные** (к порокам мультифакториальной этиологии по предложению научной группы ВОЗ относят нарушения, вызванные совместным воздействием генетических и экзогенных факторов, ни один из которых в отдельности не является причиной порока).

ВАЖНЕЙШИЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки сердца

Врожденные пороки сердца и сосудов представляют собой один из наиболее распространенных видов пороков, уступая по частоте лишь порокам развития центральной нервной системы.

Этиология. Причина возникновения большинства врожденных пороков сердца не известна. Возможно, что многие случаи связаны с действием неизвестных тератогенов в первый триместр беременности во время развития сердца. Большинство врожденных пороков сердца не являются наследственными. В некоторых случаях причину можно установить.

1. **Краснуха.** Трансплацентарное инфицирование плода в первый триместр беременности является причиной многих пороков сердца, таких как открытый артериальный проток и стеноз легочной артерии. Причиной этих пороков также могут быть другие вирусные инфекции (грипп, свинка).
2. **Хромосомные нарушения.** У 20% пациентов с синдромом Дауна определяются дефекты атриовентрикулярных клапанов, а также дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок. При синдроме Тернера также в 20% случаев наблюдается поражение сердца, наиболее частым из которых служит коарктация аорты. При трисомиях 13 и 18 хромосом и синдроме кошачьего крика наблюдается дефект межжелудочковой перегородки.
3. **Лекарства и другие химические вещества.** Талидомид вызывает тяжелые структурные нарушения у плода, включая поражение сердца. Реже причиной врожденных заболеваний может быть **фетальный алкогольный синдром**.

Классификация. Врожденные пороки сердца могут наблюдаться или в камерах сердца, или в крупных сосудах. Наиболее частые пороки классифицируются на основе:

- структуры поражения сердца
- наличия сообщения или шунтирования между двумя половинами
- для пороков со сбросом крови по наличию или отсутствию цианоза

Различают два основных типа пороков — **синий и белый**. При пороках синего типа наблюдается цианоз, то есть синюшное окрашивание кожи и слизистых оболочек, возникающее в результате накопления восстановленного гемоглобина в артериальной крови. При пороках сердца, которые сопровождаются цианозом, он возникает в результате сброса крови справа налево, вследствие чего неоксигенированная венозная кровь, минуя легкие, попадает в большой круг кровообращения (центральный цианоз). При пороках белого типа гипоксия отсутствует, направление тока крови слева направо. Это деление схематично и не всегда применимо.

Дефект межпредсердной перегородки — один из наиболее частых пороков, связанных с нарушением деления полостей сердца. Наиболее часто дефект межпредсердной перегородки возникает в результате нарушения развития **вторичной перегородки**, имеет легкую степень выраженности и зачастую не выявляется до взрослого возраста. К смертельному исходу в неонатальном периоде приводят лишь большие дефекты перегородки или сочетание их с другими пороками сердца. В большинстве случаев дефект настолько большой (более 2 см), что возникает уравнивание давления в левом и правом предсердии в результате сброса крови слева направо через отверстие в перегородке. Обычно объем кровотока через легочные артерии в два раза превышает сердечный выброс в большой круг кровообращения, в результате чего происходит расширение и гипертрофия правого желудочка из-за переполнения его кровью. Этот порок обычно хорошо компенсируется, и правожелудочковая недостаточность встречается очень редко.

Клинически он проявляется гипертрофией правого желудочка и запаздыванием закрытия клапанов легочной артерии, что приводит к появлению расщепленного второго тона, длительность которого не зависит от дыхания (фиксированное расщепление). Увеличение кровотока через устье легочной артерии проявляется наличием систолического шума и акцентом второго тона над легочной артерией. Диагноз ставится на основе катетеризации полостей сердца, эхокардиографии и изотопных исследований сердца.

Основным осложнением дефекта межпредсердной перегородки является развитие легочной гипертензии, повышение давления в правых отделах сердца и развитие правожелудочковой недостаточности с реверсией шунта и цианозом. В результате этого дефекта может наблюдаться парадоксальная эмболия сосудов большого круга кровообращения.

Иногда дефект межпредсердной перегородки возникает в результате нарушения развития **первичной перегородки** (в 5% случаев). Он представлен большим дефектом в нижней части перегородки и часто сочетается с поражением митрального клапана. Наиболее часто данный вид порока наблюдается при синдроме Дауна. Этот дефект имеет тяжелые проявления в раннем детстве, особенно, когда на него наслаивается митральная недостаточность.

Дефекты межжелудочковой перегородки. Этот тип пороков наиболее часто встречается у детей. В большинстве случаев наблюдается незаращение мембранозной части межжелудочковой перегородки на уровне оснований полулунных клапанов. Этот дефект классифицируется на основе его размера.

Маленькие дефекты межжелудочковой перегородки (менее 0,5 см в диаметре) встречаются довольно часто. При их наличии возникает небольшой шунт слева направо в период систолы. В результате наличия шунта, обусловленного высоким градиентом давления, возникает громкий пансистолический шум, который наилучшим образом выслушивается по левому краю грудины. При катетеризации полостей сердца определяется наличие оксигенированной крови в правом желудочке. У больных с этим дефектом клиническая картина скудная. По мере роста сердца относительный размер отверстия уменьшается, вплоть до полного спонтанного закрытия.

Большие дефекты межжелудочковой перегородки намного серьезнее. Клинические проявления наблюдаются уже в раннем детстве. Первоначально большой объем крови, сбрасываемый слева направо во время систолы, вызывает перегрузку и гипертрофию обоих желудочков и пансистолический шум. Увеличенный ток крови в малом круге кровообращения становится причиной легочной гипертензии и акцента II тона над легочной артерией. Прогрессивное утолщение и сужение мелких ветвей легочной артерии приводит к увеличению давления в правом желудочке, снижению объема шунтируемой крови и, в конце концов, — реверсии шунта. При этом развивается цианоз (синдром Эйзенменгера). Реверсия шунта развивается через некоторое время после рождения (запоздалый, отсроченный цианоз), при этом пансистолический шум уменьшается или полностью исчезает. У больных с дефектом межжелудочковой перегородки часто возникает бактериальный эндокардит.

Врожденные пороки сердца с нарушением деления артериального ствола. В норме первичный эмбриональный артериальный ствол разделяется на два — на аортальный и легочный, между которыми сохраняется небольшой участок соединения, в котором формируется боталлов проток.

Общий артериальный ствол представляет собой порок при котором из сердца выходит один сосуд, располагающийся над дефектом в межжелудочковой перегородке. В некоторых случаях дефект так велик, что имеет место общий желудочек. Число створок полулунного клапана колеблется от 2 до 6. Встречается редко. При этом пороке наблюдается гипоксия большого круга (смешанная кровь поступает в аорту). Дети с таким пороком умирают в первый год жизни.

Транспозиция сосудов — отхождение аорты от правого желудочка, легочной артерии — от левого. При отсутствии обходных шунтов (дефектов перегородок, открытого артериального протока) порок не совместим с жизнью. При смещении перегородки артериального ствола вправо наблюдается **стеноз и атрезия легочной артерии**. Порок сопровождается гипоксией и выраженным цианозом (синий тип порока). При смещении перегородки артериального ствола влево наблюдается стеноз и атрезия аорты. Дети нежизнеспособны.

Открытый артериальный проток (персистирование боталлова протока). Артериальный проток у плода является нормальным сосудистым каналом, который соединяет легочную артерию и аорту, в результате чего кровь из правого желудочка минует нефункционирующие легкие плода. При рождении после расправления легких сопротивление сосудов легких падает, при этом снижается кровоток через проток, и он закрывается в результате сокращения мышечной оболочки. Окончательная облитерация обычно происходит к 8-ой неделе после рождения, у недоношенных детей анатомическое закрытие артериального протока может быть отсрочено до нескольких месяцев. Индометацин ускоряет закрытие открытого артериального протока.

При маленьком дефекте артериального протока происходит небольшой сброс слева направо в течение всего сердечного цикла, так как градиент давления между аортой и легочной артерией не зависит от фазы сердечного цикла. Это является причиной возникновения типичного постоянного шума. При маленьком дефекте клинические проявления небольшие. При катетеризации полостей сердца определяется увеличение оксигенации крови в легочной артерии в зависимости от степени шунтирования. В артериальном протоке могут возникать процессы, аналогичные бактериальному эндокардиту.

При большом дефекте артериального протока высокое давление в аорте передается в легочную артерию, что служит причиной выраженной легочной гипертензии и, в конце концов, приводит к развитию реверсии шунта (синдром Эйзенменгера). Ток крови осуществляется при этом пороке слева направо (белый тип порока). Изолированный тип порока хорошо поддается хирургической коррекции.

Коарктация аорты — это сужение перешейка, реже грудной и брюшной аорты. Компенсация этого порока осуществляется за счет развития коллатерального кровообращения через межреберные артерии, артерии грудной клетки и резкой гипертрофии левого желудочка сердца. Первые признаки декомпенсации проявляются к 10 годам жизни ребенка.

Комбинированные врожденные пороки сердца. Среди комбинированных пороков чаще встречаются триада, тетрада и пентада Фалло.

Триада Фалло имеет три признака:

1. дефект межжелудочковой перегородки
2. стеноз легочной артерии и как следствие этого
3. гипертрофия правого желудочка.

Тетрада Фалло характеризуется:

1. большим дефектом межжелудочковой перегородки
2. стенозом легочной артерии
3. дэкстрапозицией аорты (смещение устья аорты вправо)
4. гипертрофией правого желудочка.

Пентада Фалло, кроме этих четырех признаков включает пятый признак — дефект межпредсердной перегородки. При всех пороках типа Фалло отмечается ток крови справа налево, уменьшение кровотока в малом круге кровообращения, гипоксия, цианоз (синий тип порока). Тетрада Фалло является наиболее частым “синим” пороком сердца. В результате стеноза легочной артерии повышается давление в правом желудочке, поэтому шунтирование происходит справа налево, в результате чего венозная кровь попадает в большой круг кровообращения, что проявляется цианозом. Тетрада Фалло является тяжелым дефектом и

проявляется при рождении центральным цианозом (“синие дети”). Без лечения прогноз очень плохой. Благодаря корригирующей хирургии прогноз значительно улучшился в последние два десятилетия.

Врожденные пороки центральной нервной системы

Врожденные пороки ЦНС по частоте занимают первое место среди других пороков и встречаются примерно в 30% случаев среди пороков развития, обнаруживаемых у детей.

Различают следующие основные наиболее тяжелые врожденные пороки ЦНС:

1. Врожденные пороки конечного мозга, возникшие в результате несмыкания нервной трубки:

А. **анэнцефалия** — отсутствие большого мозга, которое сочетается с **акранией** — отсутствием костей свода черепа и мягких тканей. Продолговатый и спинной мозг сохранены. На месте головного мозга встречается соединительная ткань, богатая сосудами, в которой встречаются отдельные нейроны и клетки нейроглии.

В. **черепно-мозговые грыжи** — грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа. Грыжи локализуются преимущественно в местах соединения черепных костей: между лобными костями, у корня носа, между теменной и височной костью, в области соединения затылочных и точечных костей, около внутреннего угла глаз. Различают — **менингоцеле** — грыжевой мешок, который представлен твердой мозговой оболочкой и кожей, а его содержимым является цереброспинальная жидкость, **менингоэнцефалоцеле** — в грыжевой меток выпячивается тот или иной отдел головного мозга, **энцефалоцистоцеле** — содержимым грыжевого мешка являются вещество мозга и мозговых желудочков. Чаще встречаются:

С. **порэнцефалия** — характеризуется наличием кист различных размеров в головном мозге, сообщающихся с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством и выстланных эпендимой. Ее необходимо отличать от ложной порэнцефалии — замкнутых полостей, лишенных эпендимарной выстилки и представляющих кисты как исход предшествующих очагов серого и красного размягчения ткани головного мозга.

2. Врожденные пороки конечного мозга, являющиеся следствием нарушения миграции и дифференцировки нервных клеток:

А. **микро- и полигирия** — большое число мелких и аномально расположенных извилин конечного мозга. Обычно микрогирия бывает двусторонней и симметричной и, как правило, сопровождается нарушением послойного строения коры.

В. **магирия** — отсутствие в больших полушариях борозд, извилин и послойного строения коры. Агирия клинически проявляется нарушением глотания, мышечной гипотонией, судорогами, психомоторным недоразвитием. Большинство детей умирают в течение первого года жизни.

С. **микроцефалия** — уменьшение массы, размеров и гистологических структур головного мозга. Сочетается часто с микро- и полигирией. Особенно уменьшаются лобные доли. Кора больших полушарий обычно недоразвита, в ней обнаруживаются как зрелые, так и незрелые нервные клетки.

3. Пороки развития спинного мозга и позвоночника:

А. **spina bifida** — грыжи спинного мозга, связанные с дизрафиями (незаращением) дорсальных отделов позвонков. Незакрытие позвоночного канала может встречаться в любом отделе позвоночника, чаще поясничном и крестцовом, и захватывать различное число позвонков.

В. **полный рахисиз** — полный дефект задней стенки позвоночного канала, мягких тканей, кожи и мозговых оболочек. Спинной мозг располагается в области дефекта открыто и имеет вид деформированной тонкой пластинки. Грыжевое выпячивание при этом виде патологии отсутствует.

4. Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства:

А. **врожденная водянка головного мозга (гидроцефалия)** — чрезмерное накопление в вентрикулярной системе (внутренняя гидроцефалия) или субарахноидальном и субдуральном пространствах (наружная гидроцефалия) цереброспинальной жидкости, **сопровождающаяся атрофией мозгового вещества**. Основной причиной порока является нарушение оттока цереброспинальной жидкости в субарахноидальное пространство, реже — повышенная продукция цереброспинальной жидкости или нарушение ее резорбции. Задержку оттока цереброспинальной жидкости вызывают стеноз отверстий Монро, Лушки, Мажанди и водопровода мозга (сильвиев водопровод). Размеры головы новорожденного при наружной гидроцефалии могут быть не изменены.

5. Пороки развития глаз:

А. **циклопия** — наличие одного или двух глазных яблок в одной глазнице, сочетающееся с аномалией развития носа.

Прогноз при врожденных пороках ЦНС неблагоприятен, большинство из них несовместимы с жизнью. Дети умирают часто от присоединения интеркуррентных инфекционных заболеваний.

Врожденные пороки органов пищеварения

Пороки органов пищеварения являются довольно частыми и важными, так как многие из них несовместимы с жизнью без хирургического вмешательства. Они чаще всего представляют собой атрезии и стенозы пищеварительного тракта.

Патогенез этих пороков связан с нарушением образования отверстий пищеварительной трубки в периоде от 4-ой до 8-ой недели внутриутробного развития, поскольку именно в этот период трубка заканчивается слепо с обоих концов. Имеет также значение и задержка реканализации пищеварительной трубки. На 8-ой неделе внутриутробной жизни растущий эпителий полностью закрывает просвет кишечной трубки. При формировании слизистой оболочки происходит восстановление канала.

Атрезии и стенозы чаще наблюдаются в пищеводе, двенадцатиперстной кишке, проксимальном отрезке тощей и дистальном отрезке подвздошной кишки, в области прямой кишки и анального отверстия.

В пищеводе наблюдается атрезия, обычно сочетающаяся с образованием трахеопищеводного свища. Такие пороки сопровождаются аспирационной пневмонией.

Особенно часто встречаются пороки развития в области анального отверстия. В данном случае возможны следующие варианты:

- закрытие анального отверстия кожной перепонкой (атрезия только анального отверстия);
- атрезия дистального отдела прямой кишки, который превращается в соединительнотканый тяж;
- атрезия более высокорасположенного участка прямой кишки при нормально сформированном дистальном конце органа, заканчивающегося слепым мешком;
- атрезия со свищами — необычная локализация конечного участка прямой кишки, которая открывается во влагалище, на швах мошонки в мочевом пузыре и др. Это порок объясняется тем, что каудальный конец кишки (клоака) связан с протоками аллантоиса и мезонефроса.

Удвоение кишечника — нередко касается только слизистой оболочки, мышечная же оболочка остается общей. Удвоенный участок может иметь форму кисты, дивертикула или трубки. Этот порок чаще наблюдается в толстой кишке и обычно сочетается с врожденными аномалиями органов мочеполовой системы. Порок нередко осложняется кровотечением воспалением, некрозом с перфорацией стенки кишки.

К ранним фетопатиям относятся болезнь Гиршпрунга и гипертрофический пилоростеноз.

Мегасигма (болезнь Гиршпрунга) — расширение и гипертрофия части толстой кишки, чаще сигмовидной. Это связано с нарушением перистальтики прямой кишки вследствие недоразвития ее интрамуральных ганглиев (ауэрбахова сплетения) при сохранности подслизистого (мейснеровского) сплетения. В связи с этим в выше расположенных отделах кишечника происходит задержка содержимого с последующей компенсаторной гипертрофией стенки органа. Больные страдают запорами, развивается непроходимость.

Гипертрофический пилоростеноз — характеризуется врожденной гипертрофией мускулатуры пилорического отдела желудка с сужением его просвета. Этиология и патогенез не выяснены. В клинике наблюдается упорная рвота, начинающаяся с 3-4 недели жизни с развитием комы от потери хлоридов. Хирургическое лечение приводит к полному излечению.

Грыжа пупочного канатика — дефект передней брюшной стенки в области пупка с выпячиванием полупрозрачного грыжевого мешка, образованного пуповинным амнионом, содержащего петли тонкой кишки. **Кисты и свищи** области пупочного кольца образуются вследствие **персистирования желточного протока**, соединяющего кишечную трубку с желточным мешком на ранних этапах внутриутробного развития. При частичном сохранении участка этого протока, прилежащего к кишке, образуется **меккелев дивертикул**. Он напоминает палец перчатки и отходит от подвздошной кишки на расстоянии 25 см и более от баугиниевой заслонки. При сохранении желточного протока в других участках развивается киста, выстланная кишечным эпителием (**энтерокистома**).

Врожденные пороки развития желчных путей могут заключаться в необычном расположении и размере желчного пузыря, образовании **кисты** общего желчного протока и **атрезии или стенозе** одного или даже всех желчных протоков. В результате атрезии желчных путей возникает биллиарный цирроз печени. Врожденные пороки почек, мочевыводящих путей и половых органов

Врожденные пороки развития почек:

- A. **агенезия почек** — врожденное отсутствие одной из почек; арения — врожденное отсутствие обеих почек. Часто сочетается с другими врожденными пороками. Дети нежизнеспособны.
- B. **гипоплазия почек** — врожденное уменьшение их массы и объема, может быть одно- и двусторонним. При односторонней гипоплазии наблюдается викарная гипертрофия второй нормальной почки.
- C. **дисплазия почек** — гипоплазия с одновременным наличием в почках эмбриональных тканей. Микроскопически в ткани почки обнаруживаются небольшие участки нефробластомы. При двустороннем поражении дети нежизнеспособны.
- D. **поликистоз почек** — двустороннее увеличение почек с формированием кист. Различают **крупнокистозные (поликистоз почек взрослого типа)** и **мелкокистозные (поликистоз “инфантильного” типа)** почки. Крупнокистозные почки характеризуются образованием в корковом слое большого числа крупных кист с прозрачным содержимым, между кистами сохраняются участки нормальной почечной паренхимы. С такими почками больные могут доживать до 40-50 лет. Мелкокистозные почки отличает наличие как в корковом, так и в мозговом слоях множество мелких

кист, тесно прилежащих друг к другу. Почечная паренхима практически отсутствует. Такие новорожденные нежизнеспособны.

Е. **сращение почек (подковообразная почка)** не имеет клинических проявлений.

Врожденные пороки мочевыводящих путей:

А. **удвоение** лоханок и мочеточников;

В. **агенезия, атрезия, стеноз, эктопия** устьев лоханок и мочеточников;

С. **мегауретер** — резкое расширение мочеточника вследствие гипоплазии мышечной ткани или нервного аппарата (относится к ранним фетопатиям);

Д. **экстрофия** мочевого пузыря — когда передняя брюшная стенка и мочевой пузырь расщеплены и мочевой пузырь с вывернутой вперед слизистой оболочкой открывается наружу;

Е. **агенезия** мочевого пузыря;

Ф. **дивертикул** мочевого пузыря;

Г. **расщелина мочеиспускательного канала**, которая может располагаться на его нижней (**гипоспадия**) или верхней (**эписпадия**) поверхности. Все пороки мочевыводящих путей ведут к нарушению оттока мочи и соответствующих осложнений (гидронефроз, хронический пиелонефрит и др.) Необходимо своевременное хирургическое лечение.

Врожденные пороки половых органов:

А. **крипторхизм** — задержка яичек в брюшной полости под брюшиной или в паховом канале;

В. **атрезия** шейки матки и влагалища;

С. **удвоение** матки

Д. **гермафродитизм** — наличие признаков обоего пола у одного лица. Различают истинный гермафродитизм — наличие одновременно женских и мужских половых желез и ложный — наружные половые органы пола, противоположного половым железам. Пороки развития половых органов жизни не угрожают.

Врожденные пороки органов дыхания:

А. **аплазия и гипоплазия** бронхов и легких;

В. **кисты легких** (относятся к ранним и поздним фетопатиям) могут быть множественными (поликистоз легких, локализоваться в одном легком, в одной доле и быть единичными. Возможно развитие врожденных бронхоэктазов;

С. **врожденная эмфизема** (относится к ранним и поздним фетопатиям). Этот порок выявляется только в постнатальном периоде.

Осложнения в виде присоединения вторичной инфекции с развитием хронического бронхита и пневмонии, следствием которых является пневмосклероз, легочное сердце могут быть причиной смерти у взрослых.

Врожденные пороки лица:

А. **хейлосхиз** (заячья губа) — расщепление верхней губы;

В. **палатосхиз** (волчья пасть) — расщепление твердого неба;

С. **микрогнатия** — гипоплазия нижней челюсти;

Д. **гипертелоризм** — широкое расстояние между глазами. Эти пороки часто сочетаются с другими множественными пороками развития.

ФЕТОПАТИИ

К фетопатиям относят все заболевания плода, как инфекционные, так и неинфекционные.

Инфекционные фетопатии

Среди инфекционных фетопатий встречаются процессы различной этиологии. Чаще возникают поражения, вызванные вирусами цитомегалии и гепатита, респираторными вирусами и энтеровирусами, вирусами ветряной оспы и др. Возможны поражения плода листериями, бледной трепонемой, микоплазмой и токсоплазмой.

Пути инфицирования плода отличаются от способов заражения детей и тем более взрослых людей. Большое значение имеет **гематогенный путь**. Возбудитель с кровью матери поступает в плаценту, нередко размножается в ней и оттуда по пупочной вене попадает в организм плода. В последующем у плода развивается **генерализованная инфекция** с поражением, прежде всего печени, а также легких, почек и реже других органов. Изредка наблюдается **нисходящий путь инфицирования**, когда инфекционный агент при наличии очага воспаления в брюшной полости проникает в матку через трубу.

Существенную роль, особенно при бактериальных инфекциях, имеет **восходящий путь инфицирования**, при котором возбудитель из влагалища через канал шейки матки, обычно уже после вскрытия плодных оболочек, проникает в полость амниона и инфицирует околоплодные воды. В дальнейшем возможны внедрение возбудителя в кожу, особенно при ее травмировании во время родов, аспирация или заглатывание этих вод и содержимого полости матки.

Для инфекционных фетопатий характерно преимущественно альтеративно-продуктивный характер воспаления. При этом в органах возможны **множественные очаги некроза**, наличие **воспалительных инфильтратов** (например, сывороточный гепатит, цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз). При некоторых инфекциях наблюдается **образование гранул** во многих органах (врожденный сифилис, листериоз, туберкулез, поражение грибами). При этом на фоне генерализованных поражений могут преобладать

изменения в определенных органах, например, при токсоплазмозе — в головном мозге, при сывороточном гепатите — в печени. Как правило, наблюдается выраженный геморрагический синдром.

Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный, смерть наступает в первые дни или в первые три месяца жизни. При выздоровлении остаются стойкие изменения в органах, приводящие к инвалидности или к смерти от недостаточности жизненно важных органов.

Неинфекционные фетопатии

К основным формам неинфекционных фетопатий относятся гемолитическая болезнь новорожденных, фиброэластоз эндокарда, диабетическая фетопатия и другие, преимущественно ранние фетопатии (*см. Пороки развития*).

Фиброэластоз эндокарда — врожденное заболевание, при котором в эндокарде и субэндокардиальном слое миокарда наблюдается склероз с обилием эластических волокон. Этиология и патогенез не ясен. Предположительно, что изменения в эндокарде обусловлены цитомегаловирусной инфекцией. Макроскопически сердце увеличено в 2-4 раза по сравнению с нормой за счет гипертрофии преимущественно левого желудочка, эндокард его резко утолщен, беловато-желтый. В половине случаев отмечается утолщение и деформация митрального и аортального клапанов, нередко в сочетании с сужением аорты. Смерть наступает от острой сердечной недостаточности (молниеносная форма) в первые дни жизни или от нарастающей недостаточности сердца при интеркуррентных заболеваниях (пневмония) в первые месяцы жизни.

Диабетическая фетопатия — заболевание плода, обусловленное **преддиабетом и диабетом матери**. В ответ на изменения уровня глюкозы в крови матери, у плода развиваются гипертрофия инсулярного аппарата с последующим истощением его и дистрофией бета-клеток, а также синдром Иценко-Кушинга. После рождения, когда снижается влияние материнского диабета, могут наступить восстановление функции поджелудочной железы плода и нормализация обмена. Если этого не происходит, развивается **диабет новорожденного**. При этой фетопатии имеется склонность к рождению крупных плодов — с массой тела 4-6 кг. Тело плода покрыто обильной сыровидной смазкой, кожа багрово-синюшная с петехиями, отеки мягких тканей туловища и конечностей. Имеются признаки незрелости — отсутствие ядра окостенения бедра или уменьшение его размеров. Отмечается гепато- и кардиомегалия. Микроскопически в поджелудочной железе наблюдается увеличение числа бета-клеток. Наряду с этим отмечается дегрануляция, вакуолизация и пикноз ядер этих клеток, свидетельствующие об истощении их секреции. В миокарде отмечается вакуолярная дистрофия, микронекрозы, в почках — отложение гликогена в извитых канальцах. В сосудах микроциркуляторного русла склероз. После рождения в легких образуются гиалиновые мембраны в связи с дефицитом сурфактанта, что свидетельствует о нарушении также липидного обмена. Смерть наступает от асфиксии плода или новорожденного, а также от гипогликемии, наступающей от родового стресса.

Гемолитическая болезнь новорожденных вследствие изоиммунного конфликта встречается в виде 5 форм: внутриутробная смерть с мацерацией (фетопатия без отеков и желтухи), отечная, анемическая, врожденная желтуха (желтуха с анемией), послеродовая желтушная (желтуха без анемии). Последние четыре будут рассмотрены в разделе перинатальная патология. К пренатальной патологии, то есть к фетопатиям, относят лишь первую форму.

Внутриутробная смерть с мацерацией (фетопатия без отеков и желтухи) при изоиммунном конфликте наступает обычно при раннем (3-7 месяц беременности) и достаточно массивном прорыве изоантител через плаценту. Незрелость функциональных систем плода обуславливает быстрое развитие дистрофических и некротических изменений в органах, плод погибает в возрасте 8-9 месяцев.

Инфекционные фетопатии. Цитомегалия, врожденный сифилис, токсоплазмоз.

Инфекционные заболевания во время беременности представляют опасность не только матери, они могут обуславливать внутриутробное инфицирование детей, приводящие к ранней детской смертности и возникновению пороков развития. Тератогенное действие инфекций более распространено чем влияние токсических препаратов. Так, если в 1964 г. в ФРГ от применения снотворного препарата талидомида было зарегистрировано 3000 детей с пороками развития, то в США в том же году в результате врожденной краснухи родилось 20.000 детей с аномалиями развития. Нередко заболевание самой матери, приводящее к тяжелым поражениям плода, протекает легко и не вызывает особой тревоги у врачей. Иногда допускаются ошибки в лечении инфекционных болезней у беременных женщин.

Внутриутробные инфекции у детей представляют собой ту группу заболеваний, диагностика которых сопряжена с немалыми трудностями. Трудность связана с тем, что нередко инфекционное заболевание у матери протекало бессимптомно или в легкой форме без выраженных клинических проявлений. Особенно это касается вирусных инфекций. Наиболее распространенной формой взаимодействия вируса с клеткой является состояние длительного вирусного носительства. В инфицированных вирусами клетках происходит взаимодействие вирусной ДНК с хромосомами клетки хозяина, при этом вирусный ген вначале прикрепляется к хромосомам, а затем, при длительной экспозиции включается в хромосомы клеток. Таким образом, в инфицированной клетке длительное время, в течение которого происходит процесс пассивного размножения, репродукция вируса вплоть до формирования зрелого вириона, находится неактивный вирус. Этим объясняют, почему у инфицированных вирусом беременных женщин вирусемия клинически ничем не

проявляется, тогда как у инфицированных ими плодов заболевание приобретает характер тяжелой генерализованной инфекции со смертельным исходом. Примером может служить цитомегалия, вирусный гепатит.

Следующая трудность состоит в том, что выявление инфекционного заболевания у матери еще не является свидетельством внутриутробной передачи возбудителя этого заболевания плоду. С другой стороны, выявление заболевания у плода далеко не всегда позволяет связать его с воздействием определенного возбудителя, ибо оно может быть обусловлено токсическими факторами, иммунологическими и другими воздействиями.

Все эти трудности в конечном итоге приводят к тому, что внутриутробные инфекции диагностируются, как правило, лишь после рождения.

Учитывая возможность легкого течения инфекционного заболевания у матери с инфицированием плода на разных сроках внутриутробного развития, для диагностики внутриутробных инфекций имеют большое значение тщательно собранный анамнез и деятельное клиническое обследование беременных. Многие инфекционные болезни у беременных протекают с повышением температуры тела (до 38 гр. и выше). В связи с этим врачи часто ставят ошибочный диагноз гриппа или острого респираторного заболевания, хотя лихорадка во второй половине беременности нередко бывает связана с внутриутробным инфицированием стрептококками, стафилококками, ешерихиями. Дети при этом рождаются, как правило, недоношенными, многие из них погибают интранатально или вскоре после рождения. При появлении лихорадочных заболеваний на ранних сроках беременности у перинатально погибших детей часто выявляются те или иные пороки развития.

Большое значение в генезе внутриутробных инфекций имеют хронические инфекционные заболевания беременных женщин и из них, в особенности, воспалительные заболевания органов мочеполовой системы. Очаги латентной инфекции в мочевых путях беременных женщин могут активизироваться под влиянием родов, в особенности осложненных, и стать источником заболевания родильниц и новорожденных как в стационаре, так и при выписке из родильного дома. Всегда надо помнить возможность активизирования у беременной женщины латентно протекающей очаговой инфекции и, особенно, обострений воспалительных процессов в половой сфере, тем более, что они занимают по частоте первое место среди гинекологических заболеваний. В связи с изменением биологии возбудителей этих заболеваний, сенсибилизацией и изменением иммунологической защиты организма воспалительные процессы в половой сфере все чаще приобретают стертые формы. Отсутствуют симптомы, типичные для острой стадии, наблюдается склонность к хроническим заболеваниям с длительным течением (от 2 до 10 лет) и частыми рецидивами. Более чем у 50% женщин воспалительные процессы придатков с самого начала приобретают хроническое течение. Поэтому многие женщины из числа таких больных в период ремиссий считают себя здоровыми.

Относительная частота возникновения у беременных женщин очаговых заболеваний различной этиологии объясняется довольно низким уровнем иммунологической защиты. В настоящее время происходит уменьшение иммунологической реактивности организма людей за счет многих факторов внешней и внутренней среды (включая широкое использование антибиотиков и других лекарственных препаратов), отмечается повышенная склонность к аллергическим реакциям и к росту вяло текущих заболеваний инфекционно-аллергического генеза. При внутриутробных инфекциях разной этиологии часто наблюдается тяжелое поражение ЦНС плодов, которое в части случаев можно расценивать не как результат непосредственного воздействия возбудителя инфекции, а как следствие сенсибилизации мозга плода, когда любая вредность могла начать продолжительную реакцию «антиген-антитело».

Для инфицирования плода при наличии у матери инфекционного заболевания необходимо одно условие: повреждение ограничительных мембран плаценты, плодных оболочек или пуповины, ибо нарушение барьерных механизмов этих образований делает их проницаемыми для всех микроорганизмов и вредных факторов порядка. Прорыв ограничительных мембран последа при внутриутробных инфекциях происходит как правило, в следствие воспалительно-некротических, а также дистрофических изменений в них. Вот почему матка и органы, связанные с ней топографически и функционально, являются столь важным звеном в патогенетической цепи внутриутробного инфицирования. При внутриутробных бактериальных инфекциях послед всегда вовлекается в воспалительный процесс. Что касается вирусных инфекций, то вирусы могут проникать через неповрежденную плаценту, хотя известно, что вирусы размножаются в клетках плаценты и вызывают гистологические изменения, облегчающие переход их к плоду.

Воспалительные процессы в плаценте, водной оболочке, пупочном канатике являются подтверждением внутриутробного инфицирования плода и новорожденного вирусами, бактериями и простейшими.

Результатом воспалительных изменений в последе и в плодных оболочках может быть самопроизвольное преждевременное отхождение околоплодных вод. Возможность инфицирования плода при такой патологии очевидна, так как даже незначительное нарушение целостности плодного пузыря приводит к концу первых суток к 100% инфицированию околоплодных вод, являются наиболее частой патологией родового акта при внутриутробных инфекциях разной этиологии.

Весьма характерной особенностью течения инфекционного процесса у беременных женщин является самопроизвольные выкидыши, обусловленные, как правило, воспалительным процессом в последе или в матке. Инфекционные болезни матери являются наиболее частой причиной самопроизвольного выкидыша ранних сроков.

Самопроизвольные выкидыши могут быть обусловлены цитомегалией, гриппом, риккетсиозами, листериозом, сифилисом, микоплазмозом, токсоплазмозом, малярией и другими инфекциями. Кроме этого имеют значение поздние токсикозы беременных, а также отягощенный акушерский анамнез: самопроизвольный выкидыш, недонашивание, мертворожденные, ранняя детская смертность, рождение детей с пороками развития.

Таким образом, внутриутробное инфицирование может быть связано со следующей патологией:

1. отягощенный акушерский анамнез;
2. острые и хронические заболевания, протекающие с лихорадкой или субфебрилитетом, незадолго до беременности, во время беременности, в родах и вскоре после родов;
3. острые и хронические очаговые инфекционные заболевания, особенно органов мочеполовой системы;
4. многоводие;
5. угрожающий и самопроизвольный выкидыш;
6. преждевременное отхождение околоплодных вод;
7. аномальная плацентация, приращение плаценты, преждевременная и неполная отслойка плаценты с ручным удалением задержавшихся ее частей, разрыв плевисто прикрепленных сосудов пуповины и др.;
8. поздние токсикозы беременных.

Внутриутробное инфицирование плода возможно лишь при условии нарушения проницаемости барьерных механизмов плаценты для микроорганизмов. Проницаемость физиологических защитных мембран последа нарушается в результате дистрофических изменений в этом органе, но чаще в результате инфицирования и вовлечения в воспалительный процесс. Инфицирование через мать или восходящим путем.

Цитомегалия (от греч. цитос- клетка, мегалос- большой) – вирусное заболевание с преимущественно латентным течением у беременных женщин и внутриутробным поражением плода. Является распространенным заболеванием, занимающим важное место в акушерской патологии. Истинное распространение цитомегалии изучено еще недостаточно. По данным разных авторов, генерализованная цитомегалия встречается от 5 до 25%, а локализованная от 10 до 30% к общему числу вскрытий.

Возбудитель заболевания – цитомегаловирус – содержит ДНК, не имеет антигенного средства с аденовирусами, вирусами герпеса, кори, ветряной оспы, нестойко во внешней среде. Цитомегаловирус проникает в клетку путем виropексиса и дезинтеграции (распадение целого на составные части), в результате чего происходит превращение нормальных клеток в цитомегалические. Ядерные и цитомегалические включения образуются в результате размножения вируса. Ядерные включения богаты ДНК и РНК, а в цитоплазматических главной составной частью являются углеводы, преимущественно нейтральные глюкозамингликаны. Включения в ядре оксифильны, в цитоплазме – базофильны. В пораженной клетке типичные внутриядерные и цитоплазматические включения появляются не сразу, иногда через длительное время от начала поражения (10-72 дня). Вокруг внутриядерных включений располагается зона просветления нуклеоплазмы, что придает клетке вид «совиного глаза». Размеры цитомегалических клеток колеблются от 38 до 70 мкм, ядерных включений от 8 до 20 мкм, цитоплазматических – от 0,5 до 4 мкм. Цитомегалы имеют одинаковую структуру и тинктриальные свойства независимо от их локализации в организме и тканях.

Цитомегаловирус поражает эпителиальные клетки, обладая выраженным тропизмом к эпителию желез. Однако цитомегаловирус поражает и органы не имеющие эпителиальных структур. Так цитомегалическому метоморфозу подвергаются мезенхимальные и нервные элементы. Вирус цитомегалии человека наиболее патогенен для плодов, новорожденных и детей первого года жизни, но может поражать и взрослых. Особенно опасна цитомегалия для беременных, у которых она может вызвать плацентит, кальцификацию плаценты, самопроизвольные аборт и преждевременные роды.

Инфицирование плода цитомегаловирусом может произойти от больной женщины- матери (однако она считается практически здоровой), антенально в различных сроки беременности, гематогенным путем через плаценту или интранально во время прохождения через родовые пути матери.

Выделяется цитомегаловирус из организма с мочой, слюной и мокротой, а при поражении желудочно-кишечного тракта, с калом. Заражение происходит респираторным и контактным способом, а также возможен алиментарный путь. Таким образом, цитомегалия может быть не только внутриутробным, но и приобретенным заболеванием на разных этапах детей и взрослых.

Клиническое проявление цитомегалии человека весьма разнообразно. У новорожденного цитомегалия чаще всего проявляется желтухой, тромбоцитопенической пурпурой, гепатоспленомегалией, пневмонией и обязательным поражением ЦНС.

Существуют две формы заболевания:

1. **локальная**, при которой поражены только слюнные железы и вирус только со слюной, она протекает бессимптомно и заканчивается полным выздоровлением;

2. генерализованная, характеризующаяся поражением многих внутренних органов. Это разделение условно, так как и локализованная цитомегалия под влиянием неблагоприятных факторов, ослабляющих сопротивляемость организма, может превращаться в генерализованную форму.

Морфологические изменения в организме при цитомегалии настолько специфичны, что вирусологического подтверждения не требуется. Они состоят из двух компонентов:

- 1.специфического гигантоклеточного метаморфоза зараженных вирусом клеток- образование цитомегалов, имеющих вид «совиного глаза»
- 2.лимфоидногистиоцитарная инфильтрация стромы органов.

В легких наряду с цитомегалическим метаморфозом клеток эпителия внутрилегочных бронхов, бронхиол, обнаруживается перибронхит и очаговая интерстициальная пневмония.

В почках цитомегалическому метаморфозу подвергается эпителий извитых канальцев, реже эндотелий капилляров клубочков и эпителий капсулы и клубочков.

В печени картина подострого гепатита с цитомегалическим метаморфозом эпителия желчных путей, реже эндотелия капилляров и еще реже гепатоцитов. Внутريدольковый и портальный фиброз в зависимости от степени представляют собой начинающийся или выраженный цирроз, что указывает на внутриутробное поражение.

Врожденная генерализованная цитомегалия, развивающаяся вследствие трансплацентарной передачи вируса, характеризуется, кроме поражения внутренних органов, вовлечением в процесс головного мозга.

Генерализация инфекции на ранних стадиях развития плода приводит к поражению многих органов (ЦНС), врожденным порокам и довольно часто заканчивается гибелью плода или новорожденного. Генерализация процесса на поздних стадиях внутриутробного развития не нарушает строения органов, а проявляется в постнатальном периоде желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, поражением ЦНС и пневмонией.

Приобретенная генерализованная цитомегалия у грудных детей отличается от врожденной отсутствием поражения головного мозга.

Врожденный сифилис. Во многих странах в последние годы заболеваемость сифилисом остается довольно высокой, а в некоторых даже нарастает.

Заражение плода наступает только от больной матери. Трепонема гематогенно через эпителий ворсинок поступает в пупочную вену и затем поражает плод без существенных изменений в плаценте. При нелеченном сифилисе матери поражение плода наступает очень часто. При нескольких беременностях у нелеченой женщины может быть такая последовательность: выкидыш мацерированного плода, затем мертворождение, при следующей беременности рождение недоношенного или больного ребенка и, наконец, ребенка, кажущегося здоровым, у которого врожденный сифилис появится позднее.

При свежем заражении беременной характер поражения зависит от сроков инфицирования. При заражении незадолго до беременности и в первые месяцы беременности наступает обычно самопроизвольный выкидыш, при заражении на 4-5 месяце могут наступить преждевременные роды мертвого плода, при инфицировании на 6-7 месяце рождается ребенок с активными проявлениями врожденного сифилиса. При поражении в последние 4-6 недель беременности внутриутробного заражения может не наступить, но ребенок заражается при прохождении через родовые пути.

По своим клиническим проявлениям врожденный сифилис делится на следующие формы:

- 1.сифилис плода;
- 2.сифилис грудного ребенка;
- 3.сифилис раннего детского возраста;
- 4.поздний врожденный сифилис.

1. Сифилис плода – тяжелое сифилическое поражение плода, приводящее к его гибели. Заканчивается преждевременными родами мацерированного плода с характерными морфологическими изменениями.

2. Сифилис детей грудного возраста – (ранний врожденный сифилис). Из общих проявлений клинически отмечается низкая масса тела (часто менее 3000г), ребенок беспокоен, плохо ест. Характерными являются развитие сифилической пузырчатки, и диффузного уплотнения кожи. Пузырчатка в течение первых недель. Элементы сыпи представляют собой пузыри, диаметром 3-10 мм., наполненные серозным и геморрагическим содержимым, имеют инфильтративное основание.

Частым проявлением врожденного сифилиса является диффузное уплотнение кожи – инфильтрация Гохзингера, которая встречается у 60-65% больных детей. Появляется она обычно к концу второго месяца жизни ребенка. Чаще возникает на ладонях, подошвах, лице, ягодицах и бедрах. Особенно характерна инфильтрация в области подбородка и губ. Развивается уплощение и отечность губ, слизистая напряжена, покрыта глубокими трещинами, в углах рта возникают изъязвления. После заживления около углов рта длительно сохраняются рубцы. (рубцы Робинсона-Фурнье) как след перенесенного сифилиса. Отмечаются увеличение печени селезенки, развитие гуммозной пневмонии, нефрозонофриты. У 70% больных возникают

генерализованная лимфаденопатия, сифилитический остеохондрит с избыточным отложением извести в хрящевых клетках, периоститы.

3. Сифилис раннего детского возраста (1-4 лет). Характерно развитие крупных папулезных элементов, которые могут сливаться, образуя мокнущие эрозии. Элементы сыпи локализуются на конечностях, ягодицах, половых органах, вокруг заднего прохода образуются широкие кондиломы. Иногда развиваются менингит, гидроцефалия, эпилептиформные припадки, орхит, хориоретинит, атрофия зрительного нерва.

4. Поздний врожденный сифилис. Эта форма обычно возникает у детей в возрасте от 8 до 14 лет, для нее характерна триада Гетчинсона:

1) паренхиматозный кератит, 2) дистрофия зубов, 3) лабиринтная глухота.

Зубы Гетчинсона- оба верхних медиальных резца сужены и слегка закруглены, имеют форму отвертки с широкой шейкой и узкой режущим краем, часто с полулунной выемкой.

Токсоплазмоз- хроническое паразитарное заболевание, является зооантропонозной инфекцией. Токсоплазма относится к типу простейших, размножается внутриклеточно, путем деления, вне клеток паразиты могут находиться непродолжительное время. Клетки заполнены дочерними особями- эндоцитами, получили название псевдоцист. Псевдоцисты встречаются в острой стадии заболевания наряду с внеклеточно распространенными паразитами. Токсоплазмы образуются и истинные цисты, имеющие собственную двуклеточную оболочку. В цистах токсоплазмы- цистозоты могут сохраняться верулетными многие годы.

Токсоплазмоз широко распространен среди населения всех стран, регистрируется от 6 до 90% лиц, зараженных токсоплазмозом. В разных районах страны инфицированные токсоплазмозом люди составляют от 5 до 50 % населения. Однако клинические проявления заболевания отмечаются у небольшого числа инфицированных.

Источником инфекции для человека являются домашние и дикие животные, особенно кошки и собаки. Возбудитель может проникать в организм человека через неповрежденные слизистые оболочки или поврежденную кожу. Основным считается алиментарный путь заражения при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса, молока, сырых яиц. Попадшие в желудок цисты растворяются, освободившиеся паразиты проникают в лимфатические и кровеносные пути. Не исключается заражение от больного человека через слюну. Доказан трансплацентарный путь заражения плода от инфицированной матери.

Патогенез: установлено, что заболевание протекает циклически и в развитии болезни можно выделить три фазы. Попад в организм токсоплазмы в первой фазе- паразитической, поступают в регионарные лимфатические узлы, там размножаются и проникают в кровеносное русло. По лимфатическим и кровеносным сосудам паразиты могут распространяться по органам и тканям. Во второй фазе болезни токсоплазмы фиксируются в висцеральных органах и вызывают в них воспалительные изменения альтеративно-пролиферативного характера. В этот период в организме вырабатывается и накапливается антитела, становятся положительными серологические реакции. Все это происходит на протяжении первых 3-4 недель. В третьей фазе токсоплазмы образуют в тканях истинные цисты, воспалительная реакция исчезает, очаги некроза подвергаются организации или обызвествлению.

Различают токсоплазмоз *приобретенный и врожденный*. Приобретенной формой болеют взрослые и дети старшего возраста, врожденный токсоплазмоз встречается у плодов, новорожденных детей первых месяцев и лет жизни.

Возникновение врожденного токсоплазмоза обусловлено способностью токсоплазм проникать через плацентарный барьер. Заражение токсоплазмами в первые 2 месяца беременности приводит к его гибели и аборт или рождению ребенка с тяжелыми пороками развития органов и систем, часто несовместимых с жизнью. При инфицировании в более поздние сроки беременности в зависимости от периода заражения плода различают три основных формы заболевания или три формы токсоплазмозных фетопатий.

Первая форма врожденного токсоплазмоза возникает при инфицировании плода в период от начала 9-й до 28 недель беременности. Ребенок рождается с остаточными явлениями внутриутробно протекавшего менингоэнцефалита, задержкой формирования головного мозга. Морфологически большие полушария уменьшены, извилины недоразвиты. Масса мозга в 2-3 раза меньше нормы. В веществе полушарий обнаруживаются единичные или множественные кисты различной величины. Сохранившаяся ткань мозга уплощена за счет глиоза, желтоватого цвета. Желудочки умеренно расширены, мягкие оболочки мозга склерозированы.

При инфицировании в период с 29 недели беременности до родов развивается вторая форма заболевания. У новорожденного наблюдается картина менингоэнцефалита. В головном мозге имеются очаги некроза различной локализации, участки обызвествления и выраженные явления продуктивного воспаления в веществе мозга и мозговых оболочках. Очаги некроза могут быть различной давности. Вблизи очагов некроза можно обнаружить псевдоцисты и свободно лежащие токсоплазмы. Воспалительные инфильтры состоят из моноцитарных лимфоидных клеток с примесью плазмочитов и эозинофилов.

Третья форма врожденного токсоплазмоза возникает при заражении незадолго до родов или во время родов. У ребенка диагностируют инфекционное заболевание, аналогичное острому приобретенному токсоплазмозу у детей старшего возраста, но с особенностями симптомов заболевания, которые определяются возрастной реактивностью. Наблюдается поражение головного мозга гепато- и спленомегалия, язвенные поражения кишечника, миокардит, интерстициальная пневмония. В паренхиматозных органах выявляется некрозы, очаговая или диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов.

VI. Контрольные вопросы темы :

2. Периодизация киматогенеза
3. Основные закономерности патологии внутриутробного периода
4. Гаметопатии, краткая морфологическая характеристика
5. Основные пороки развития сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, мочевыделительной, половой систем.
6. Инфекционный фетопатии: врожденный сифилис
7. Инфекционный фетопатии: врожденный токсоплазмоз
8. Инфекционный фетопатии: врожденный листериоз
9. Инфекционный фетопатии: врожденная цитомегаловирусная инфекция
10. Неинфекционные фетопатии

VII. Контрольные тесты:

1. Дайте характеристику периода бластопатий:
 - а)определение
 - б) с чем связано появление двойниковых уродств?
 - в) каковы причины бластопатий?1...2...3...4...5...6...7...8...9...
 - г) какие обозначения вы знаете зависимости от локализации сращения?1...2...3...

Д) что образуется из трофобласта?

1...2...3...
2. Назовите врожденные пороки развития почек
1...2...3...4...5...6...7...
3. Из каких пороков состоит тетрада Фалло?
1...2...3...
4. Дайте перечень пороков мочевыводящих путей?
1...2...3...4...5...6... и половых органов 7...8...9...10...
5. Дайте характеристику фетопатий:
 - А) какой период охватывают
 - Б) назовите особенности фетопатий 1...2...
 - В) как делятся фетопатии
1...2...3...4...Г) пути инфицирования плода
1...2...3...
6. Какие пороки органов пищеварения различают ?
7. А) в каких органах чаще наблюдаются атрезия и стенозы ?
1...2...3...4...5...6...
Б) к чему может привести удвоение отдельных участков кишечника?

1...2...3...4...

8. Назовите врожденные пороки сердца с нарушением деления артериального ствола

1...2...3...4...5...6...

9. Назовите признаки пентады Фалло

1...2...3...4...5...

10. Назовите основные, наиболее тяжелые виды врожденных пороков ЦНС

1...2...3...4...5...6...7...8...9...

VIII. Задачи

Задача 1. На вскрытии трупа ребенка в легких картина сливной крупноочаговой пневмонии. При гистологическом исследовании в эпителии слюнных желез и трахеи, вокруг ядер увеличенных эпителиальных клеток имеется просветление (клетки напоминающие «глаз совы»)

1. Какой болезнью страдал больной?

2. Чем вызывается эта болезнь?

3. Какому периоду плода соответствует?

Ответ: 1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция

2. Вирус цитомегалии (группа герпесвирусов)

3. Период фетогенеза

Задача 2. На вскрытии у плода обнаружено уменьшение головного мозга в объеме и массе.

Одновременно отмечалось уменьшение черепной коробки, утолщение костей черепа

1. Название порока

2. Патологией какого периода является?

Ответы:

1. Микроцефалия

2. Эмбриогенез

IX. Литература.

1. А.И.Струков, В.В.Серов. Патологическая анатомия: учебник/ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014
2. М. А. Пальцев, Н. М. Аничков, М.Г. Рыбакова/ Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии/ М.: Медицина, 2002
3. М.А. Пальцев А.Б.Пономарев/ Атлас по патологической анатомии М.: Медицина, 2005.
4. Практикум по общей патологической анатомии К.М. Козырев, К.Д. Салбиев, А.А.Епхиев Владикавказ: Проект пресс, 2006
5. Г.З. Лекоев. Цикл лекций по патологической анатомии. Владикавказ, 2010
6. Учебник в 2-х томах М.А. Пальцев, Н.М Аничков. Патологическая анатомия М.: Медицина, 2005
Электронная библиотека медицинского вуза www.Studmedlib.ru