

# ТЕРАТОЛОГИЯ

---

- (от греч. - урод, чудовище) - наука об этиологии, патогенезе и проявлениях врожденных пороков развития.
- Врожденные пороки являются частыми и нередко тяжелыми страданиями, занимающими одно из первых мест в структуре детской заболеваемости, а также перинатальной и ранней детской смертности. Показатели популяционной частоты пороков колеблются от 1,27 до 15%, и частота их неуклонно возрастает.

# ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

- *аномалии развития, совокупность отклонений от нормального строения организма, возникающих в процессе внутриутробного развития*

- *Тератология исследует причины и механизмы возникновения наследственных и ненаследственных врождённых патологических состояний и пороков развития.*
- *Её основная задача - предотвращение появления у животных и человека врождённых пороков развития.*

# ВИДЫ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

---

- 1. Агенезия — полное врожденное отсутствие органа (агенезия почки, агенезия позвоночника, агенезия головного мозга).
- 2. Аплазия — полное врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки. Отсутствие отдельных частей органа иногда обозначается термином, состоящим из греческого слова *oligos* (малый) и названия пораженного органа (например, олигогирия — отсутствие отдельных извилин мозга).

- 3. Врожденная гипоплазия — недоразвитие органа, которое проявляется дефицитом относительной массы или размеров органа.
- 4. Врожденная гипертрофия (гиперплазия) — увеличение массы (или размера) органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток (гиперплазия больших полушарий, гиперплазия матки, бронхов и др.).

- 6. Макросомия (гигантизм) —  
увеличенная длина тела.
- 7. Микросомия — уменьшенная длина  
тела.
- 8. Пахи... — увеличение или утолщение  
органа или его частей (от греч. *rachys* —  
толстый, например: пахигирия —  
утолщение извилин мозга, пахидактилия  
— утолщение пальцев и др.).

- 9. *Гетеротопия — наличие клеток или тканей одного органа в другом или в зонах того же органа, где их быть не должно (например: островки хряща бронхов в легких, т. е. вне стенки бронхов).*
- 10. *Гетероплазия — развитие какой-либо ткани в несвойственном для нее месте с замещением ею нормальной ткани.*
- 11. *Эктопия — смещение органа, т.е. расположение его в необычном месте (например: расположение почки в тазовой области, сердца — вне грудной клетки).*

- 12. Поли-----удвоение или увеличение числа органов или его частей. Название некоторых ВПР, определяющих наличие дополнительных органов, начинаются с приставки «поли» (от греч. polys — много), например: полидактилия и др.
- 13. Атрезия — полное отсутствие канала или заращение естественного отверстия.
- 14. Стеноз — сужение канала или отверстия (стеноз устья аорты, стеноз легочной артерии, стеноз почечных канальцев и др.)



□ Неразделение (слияние) органов или  
двух симметрично или ассиметрично  
развитых однояйцевых близнецов  
обозначают термином «паги» (от  
греч. *pagos* — прикрепленный) —  
неразделившееся двойни; для их  
дифференцирования добавляют  
термин, обозначающий место их  
прикрепления (торакопаги —  
близнецы, соединенные в области  
грудной клетки).

- Название ВПР, определяющих неразделение конечностей или его частей, начинаются с греческих приставок *syn*, *syn* (вместе), например: синдактилия, симподия означает неразделение пальцев и нижних конечностей.
- Дизрафия — незаращение какой-либо анатомической структуры.
- Инверсия — обратное (зеркальное) расположение органов.
- Крипторхизм — отсутствие в мошонке одного или обоих яичек, обусловленное задержкой их внутриутробного перемещения из брюшного пространства.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ВПР ПО ЭТИОЛОГИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ.

- *Наследственные — (40 %) это пороки развития, к которым относятся пороки, возникшие в результате мутаций, т. е. стойких изменений наследственных структур в половых клетках или зиготе. Они делятся на генные и хромосомные.*
- *Экзогенные — (10%) это пороки, обусловленные неблагоприятным воздействием факторов внешней среды, т.е. повреждением эмбриона тератогенными факторами.*
- *Многофакторные — (50 %) это пороки, произошедшие от совместного воздействия*

# КЛАССИФИКАЦИЯ ВПР, В ОСНОВУ КОТОРОЙ ПОЛОЖЕНА ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ОБЪЕКТА И ВРЕМЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ.

- ▣ *Гаметопатии* — это воздействия на половые клетки (гаметы), которые сопровождаются нарушениями наследственных структур.
- ▣ *Бластопатии* — это поражение бластулы, т. е. зародыша в первые 15 суток после оплодотворения яйцеклетки.
- ▣ *Эмбриопатии* — это ВПР, возникающие в результате повреждения эмбриона, т.е. в период от 16-го дня до конца восьмой недели (в течение 44 суток после оплодотворения).
- ▣ *Фетопатии* — это повреждение плода в период от девятой недели до окончания родов.

# КЛАССИФИКАЦИЯ ВПР ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИХ В ОРГАНИЗМЕ.

---

- *Изолированные (одиночные, локальные) — пороки, локализованные в одном органе.*
- *Системные — пороки в пределах одной системы органов.*
- *Множественные — пороки, локализованные в органах двух и более систем.*

# КЛАССИФИКАЦИЯ ВПР ПО АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМУ ПРИЗНАКУ

- 1. Пороки ЦНС и органов чувств.
- 2. Пороки лица и шеи.
- 3. Пороки сердечно-сосудистой системы.
- 4. Пороки дыхательной системы.
- 5. Пороки органов пищеварения.
- 6. Пороки костно-мышечной системы.
- 7. Пороки мочевыделительной системы.
- 8. Пороки развития половых органов.
- 9. Пороки эндокринных желез.
- 10. Пороки кожи и ее придатков.

# ТЕРАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

---

## **Эндогенные причины врожденных заболеваний**

- ▣ **Изменение наследственных структур (мутации).**
- ▣ Мутации являются одной из самых частых причин ВПР и бывают как спонтанными, так и естественными.
- ▣ Мутации происходят на трех уровнях организации наследственных структур: геномном, хромосомном, геномном.

# Мутации

Генная мутация - обусловлена изменением химического строения гена, а именно специфической последовательности пуриновых и пиримидиновых оснований участка ДНК.

Хромосомная мутация — это изменение общего числа хромосом или их структуры. Выпадение участка хромосомы называют делецией, поворот на  $180^\circ$  — инверсией, обмен сегментами между хромосомами — транслокацией, удвоение — дупликацией.

Чаще наблюдается изменение числа хромосом. Это результат неправильного распределения их в процессе деления клетки.



# МУТАЦИИ

- 1. Генные мутации — изменения внутренней структуры отдельных генов.
- В результате генных мутаций развиваются мономутантные пороки развития (17—20 %). Именно вследствие генных мутаций чаще образуются ВПР наследственного характера.
- 2. Хромосомные мутации — это все виды изменений структуры хромосом, различимые при помощи светового микроскопа. К ним относятся:
- 3. Геномные мутации — изменения количества хромосом. Например, трисомии — увеличение на одну хромосому; моносомии — отсутствие одной хромосомы.
- Хромосомные и геномные мутации часто приводят к самопроизвольным абортам или хромосомным болезням (10—12 %).

# Причины мутации

Факторы, вызывающие мутацию, — **мутагены** делятся на физические, химические и биологические.

- ▣ **Физические** - ионизирующее и ультрафиолетовое излучение.
- ▣ **Химические** - цитостатические препараты, алкилирующие соединения (азотистый иприт, фенол, формальдегид), некоторые антибиотики, свободные радикалы.
- ▣ **Биологические** – вирусы (краснухи, гепатита В).

- **Эндокринные заболевания и метаболические деформации матери.**
- сахарный диабет,
- эндемический кретинизм,
- Фенилкетонурия.
- Например, сахарный диабет у матери приводит к развитию диабетической фетопатии и диабетической эмбриопатии (развитие пороков сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС, костей скелета, недоразвитие нижней части тела с гипоплазией нижнего отдела позвоночника и нижних конечностей).

- **«Перезревание» половых клеток.** Это комплекс изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, произошедших от момента их полного созревания до момента образования зиготы.
- Перезревание сперматозоидов происходит в половых путях женщины. Это может быть результатом их недостаточной подвижности.
- Перезревание яйцеклетки может происходить уже внутри фолликула в результате недостаточности гипофизарных гонадотропных гормонов.

## Возраст родителей.

- В период становления, так и в период увядания репродуктивной функции родителей наблюдается довольно частое рождение неполноценного потомства.
- ВПР опорно-двигательного аппарата и дыхательной системы чаще встречаются у потомства от юных матерей. Дети с ВПР центральной нервной системы и множественными пороками развития (трисомии по 13, 18, 21 хромосомам) чаще рождаются у матерей старше 35 лет. Проявления разнообразных мутаций зависят и от возраста отца (расщепление губы и неба, нарушение формирования

## Экзогенные причины врожденных заболеваний

- К экзогенным (тератогенным) факторам относятся лишь те, которые нарушают эмбриональное развитие, воздействуя в течение беременности.
- Тератогенные факторы подразделяются на физические, химические и биологические.

# ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ.

- *радиационные воздействия (рентгеновские лучи, у-лучи) и зависит от дозы, вида и мощности ионизирующего излучения, стадии развития зародыша и индивидуальной чувствительности организма.*
- *механические воздействия, к которым могут относиться амниотические сращения (сращения плодовой поверхности последа с поверхностью плода, приводящие к перетяжкам на коже, гипоплазии, атрофии), маловодие и крупные миомы матки, которые приводят к чрезмерному давлению матки или ее опухоли на развивающийся плод;*
- *термические воздействия (например, повышение температуры тела беременной).*

# ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ.

- *лекарственные вещества, к которым относятся транквилизаторы (диазепам увеличивает частоту рождения детей с расщелиной губы и неба), противосудорожные препараты, антикоагулянты, противоопухолевые препараты, гормональные препараты (стероиды), избыток или недостаток витаминов;*
- *химические вещества, применяемые в быту и промышленности. К химическим тератогенным веществам можно отнести такие, как табак, алкоголь, бензин, бензол, формальдегид, окиси азота, ядохимикаты, свинец, пары ртути.*



- Алкоголь - перинатальная задержка роста плода, задержка общего развития, множественные аномалии суставов, пороки сердца.
- Вальпроевая кислота - патология развития нервной трубки, расщепление губы, пороки сердца и мочеполовой систем, дефекты лица и костей скелета.
- Литий - пороки сердца, аномалии магистральных сосудов.
- Органическая ртуть - судороги, задержка психомоторного развития, церебральный паралич, слепота, глухота.
- Прогестины - клиторомегалия, гипоспадия, пороки сердца.

- Свинец - выкидыши, высокая перинатальная смертность, задержка роста и развития плода.
- Тестостерон - маскулинизация плода женского пола (клиторомегалия, сращение больших половых губ).
- Тетрациклин - желтая окраска и хрупкость молочных зубов.
- Тиомочевинные соединения - угнетение функции щитовидной железы.

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ.

---

- *Вирус краснухи - В случае заражения краснухой в сроки беременности 2-4 недели вероятность развития аномалий плода составляет 50%, 5-8 недель -22%, 12-16 недель -до 10%. У плода возникают пороки развития нервной и сердечно-сосудистой систем, слепота и глухота.*
- *Вирус простого герпеса передается от больной матери плоду в 0,02 %; пороки развития встречаются еще реже, возможно, из-за того, что инфицирование в первом триместре беременности обычно приводит к гибели плода.*

- *Вирус ветряной оспы - пороки развития чаще возникают при первичном инфицировании в первые 20 недель беременности. Это гипоплазия верхних конечностей, нижней челюсти, грудной клетки, рудиментарные пальцы, косолапость, пороки ЦНС.*
- *Вирус эпидемического паротита - редко приводит к аномалиям развития плода. Однако возможны: фиброэластоз эндокарда, пороки развития мочеполовой системы, ушей и глаз.*

- *Энтеровирусы. Инфицирование матери вирусом Коксаки вызывает гибель плода или пороки развития в 40% случаев. У выживших детей возможны: пороки сердца, гепатит, панкреатит, некроз коры надпочечников.*
- *Токсоплазма. Внутриутробное заражение плода возможно у 30% инфицированных беременных, из них серьезные пороки развития встречаются до 9%.*
- *Возбудитель сифилиса. Поздний врожденный сифилис проявляется в возрасте 5-14 лет триадой Хатчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, поражения зубов).*

# ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

- ВПР формируются в основном в разные периоды эмбрионального морфогенеза, который включает в себя эмбриональный гистогенез (возникновение специализированных тканей из недифференцированных клеток) и эмбриональный органогенез.

- По данным эмбриологов пренатальная гибель зародыша чаще наблюдается в определенные сроки его внутриутробной жизни, в так называемые, критические периоды.
- **Критические периоды** – это периоды в эмбриогенезе, которые отличаются повышенной чувствительностью зародыша к повреждающему действию факторов внешней среды.
- Критические периоды совпадают с периодами наиболее интенсивного формирования органов.

□ **Первый период** соответствует имплантации оплодотворенного яйца в слизистую оболочку матки. Первый критический период приходится на окончание 1-й и всю 2-ю нед. гестации. В этот период развития зародыш либо переносит воздействие повреждающих факторов без отрицательных последствий, либо погибает (закон «все или ничего»).



- **Второй критический период** приходится на 3—6 нед гестации (имплантация, органогенез, плацентация), что обусловлено активной дифференцировкой органов и тканей эмбриона. В эти периоды онтогенеза под воздействием повреждающих факторов эмбрион может погибнуть (эмбриолетальный эффект) или у него возникают аномалии развития.
- Критическим периодом является также период **плацентации**
- Таким образом, весь I триместр беременности можно рассматривать как критический период внутриутробного

- Вид порока зависит не только от характера тератогена, но и от времени его воздействия. Воздействие в разные периоды эмбриогенеза одного и того же тератогена может привести к различным ПР и, напротив, различные тератогены, примененные в одно и то же время, могут дать однотипные ВПР.
- Терминационный период - отрезок времени, отражающий предельный срок, в течение которого повреждающие факторы могут вызывать порок развития.
- Для каждого органа существует подобный отрезок времени.

- *В течение этого отрезка при воздействии тератогенного агента возникает ПР этого органа (как правило, это период формирования органа, а формирование разных органов не совпадает во времени).*
- *Например, вирус краснухи может оказывать тератогенное действие на разные органы и системы, что будет зависеть от того, в какой срок беременности мать перенесла это заболевание. Если она заболит в конце 1-го — начале 2-го мес, то возникают ПР глаз (катаракта и др.), если в течение 2-го мес, то ПР мозга (микроцефалия и др.), если в начале 3-го мес, то ПР внутреннего уха.*

- *Последствия вредных воздействий на плод во многом зависят от срока беременности. Возникновение пороков развития наиболее вероятно во время эмбрионального периода (с 11 по 57 день после зачатия), когда системы и органы проходят стадию формирования и дифференцировки.*

# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАТОЛОГИИ

- **Клинические методы.**
- 1. анамнез (опрос), при котором особое внимание обращается на наличие сходных пороков у родителей и более дальних предков, проводится тщательный опрос матери о протекании беременности (болезни, алкоголь, лекарства);
- 2. внешний осмотр, на основании которого анализируются: разрез глазных щелей, размер ресниц, форма спинки носа, ноздрей, губ, ушных раковин, форма черепа, положение пальцев, кистей, рост, умственное и психическое здоровье;
- 3. дерматоглифика (анализ комплекса кожных узоров, расположенных на ладонях, подошвах и сгибательной поверхности пальцев)

# Морфологические методы.

- Это исследование различных видов материала:
- 1) патологоанатомического;
- 2) эмбриологического;
- 3) операционного;
- 4) биопсийного (биопсия — прижизненное взятие ткани с диагностической целью).

## Генетические методы исследования.

- Это методы, которые дают возможность установить наследственный характер заболевания, тип передачи мутантного гена, гетерозиготных носителей заболевания, возможный риск проявления его у близких родственников.

- **генеалогический** (анализ родословных) — наиболее универсальный метод составления и изучения родословных, который может помочь при установке типа наследования ВПР. Родословная должна охватывать не менее четырех поколений. Наличие ПР у обоих родителей, у одного из них или у более дальних предков, возможность кровного родства родителей или наличие эндогамного брака — все это желательно установить в процессе анализа;
- **цитогенетический**, в основе которого лежит определение хромосомного набора ребенка или плода с ВПР или его родителей. В этих целях исследуются клетки разных тканей;



- ▣ популяционно-статистический,  
установление частоты тех или иных ПР  
в определенной географической зоне.
- ▣ близнецовый — этот метод  
основывается на изучении  
внутрипарного различия близнецов и  
имеет первостепенное значение для  
понимания относительной роли  
наследственности и среды в образовании  
различных признаков и аномалий.