

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПРИ НАРУШЕНИИ  
ФОРМИРОВАНИЯ ХОРИОНА****ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины****(г. Днепропетровск)**

Данная работа является фрагментом научных разработок кафедры анатомии человека Днепропетровской государственной медицинской академии по темам «Развитие и становление сердца, его сосудов, папиллярно-трабекулярного и клапанного аппарата в онто- и филогенезе» (№ государственной регистрации 0101U000777) и «Морфогенез сердца и сосудов после экспериментальных вмешательств» (№ государственной регистрации 0106U012193).

**Вступление.** В связи с ростом сердечно-сосудистых заболеваний и врожденных пороков сердца, изучение проблем формирования и строения стенки сердца в данное время становится наиболее актуальным. Расширение знаний о механизме развития сердца и его отделов, во-первых, объясняет происхождение врожденных пороков сердца человека, во-вторых, объясняет становление функциональной неоднородности стенки на протяжении онтогенеза и является основой для понимания процессов кардиогенеза [3, 9]. Естественно, что определенная структурная неоднородность обеспечивает оптимальное сокращение сердца, характерное для соответствующего возраста, той нагрузки, которая влияет на сердечно – сосудистую систему в данный период [6]. Помимо изучения формообразования развивающегося сердца, важным, является анализ дифференциации клеток, различных структурных компонентов сердечной стенки. Известно, что у всех животных во всех органах и на всех стадиях развития имеет место индивидуальное развитие как во времени и скорости развития органов и систем, так и в отношении морфологических признаков строения и дифференцировки. При этом наблюдается два типа эмбриональных вариаций. Одни из них выражены в течение эмбрионального периода и сглаживаются у взрослых, т. е. регулируемые в онтогенезе. Другие эмбриональные вариации отражаются на строении органов взрослых особей, т. е. не регулируются в эмбриональной жизни [4, 7]. Следовательно, без понимания законов эволюции, процессов развития органов и систем мы не можем понять и законов строения организма. Приспособительные механизмы, сложившиеся в процессе

эволюции, поддерживают гомеостаз в биологической системе мать-плацента-плод и способствуют адаптации новорожденного в раннем неонатальном периоде. Хорион является тем органом, из которого формируется плацента, и, следовательно, нарушения развития и строения хориона могут привести к нарушениям формирования плаценты – основного органа, обеспечивающего плацентарное кровообращение, а также развитие эмбриона и систем органов в целом. Роль плаценты в норме очень велика, так как при нарушении ее нормального функционирования возникают неблагоприятные условия как для развития и роста плода, так и для развития и дифференцировки органов, в первую очередь сердца. Исследования последних лет показали, что формирование внутриутробного благополучия начинается на ранних сроках развития и нарушения, возникающие в этот период, обуславливают неполноценное формирование ранней плаценты, приводящее к нарушениям в органогенезе [8]. Ежегодно на 1000 родившихся приходится 7-17 детей с ВПС, ещё у 8-9 детей обнаруживается двухстворчатый аортальный клапан, который уже в детском возрасте способен приводить к дисфункции клапана, а через 40-50 лет чаще приобретает характер органического порока [5]. На сегодня уровень клинико-инструментальной диагностики и развития сердечно-сосудистой хирургии позволяет своевременно диагностировать, корригировать и восстанавливать здоровье 97 % детей с ВПС [1, 2]. Но для того, чтобы распознавать морфологические признаки тех или иных изменений, понимать их природу, необходимы разносторонние знания про особенности развития, строения плаценты и эмбриона в целом, что является ключом к анализу анатомических факторов, оказывающих влияние в постнатальном онтогенезе.

**Цель исследования** – рассмотреть развитие и становление перегородок сердца человека в норме и при нарушении их развития и формирования в пренатальном периоде онтогенеза.

**Объект и методы исследования.** Материалом послужило 19 эмбрионов и плодов человека, в возрасте с 4-ой по 12-ю недели пренатального онтогенеза. Проведенные исследования полностью

соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины (подтверждено заключением комиссии по биоэтике, протокол №3, 2006 г).

Все препараты сердец подлежали общему анатомическому исследованию. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина, исходные тканевые образцы сердец, после соответствующей процедуры проводки, заключали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные срезы на микротоме в режиме подачи ножа 10 мкм и окрашивали их гематоксилин – эозином и гематоксилином, а также окраска гематоксилином Гейденгайна, Маллори-Слинченко. Отдельные препараты взяты на базе кафедры анатомии человека г. Днепрпетровска. Документацию результатов исследования осуществляли в световом микроскопе с помощью цифровой фотопроставки. Проведенные исследования отвечают научным стандартам, морально-этическим нормам, которые отвечают принципам Гельсинской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины, а также соответствующим законам Украины и этического кодекса врача.

### Результаты исследований и их обсуждение.

Наши исследования показали, что с 5-й – 6-й недели пренатального развития в области эмбрионального желудочка начинается трабекуляция, дифференцируется компактный и трабекулярный миокард, миокард предсердий же представлен только компактными слоями (рис. 1).

Трабекуляция миокарда желудочка приводит к формированию межжелудочковой перегородки. К

этому периоду сформирована нижняя треть межжелудочковой перегородки. Она формируется трабекулами апикальной части стенки желудочков, то есть является мышечной и достаточно хорошо выражена. Разделение первичного желудочка на правую и левую полости начинается в начале второго месяца развития. В этот период мышечная часть межжелудочковой перегородки появляется на верхушке желудочка и растет в направлении эндокардиальных подушек атриовентрикулярного клапана. Первичная межжелудочковая перегородка растет интенсивно, вследствие чего размер межжелудочкового отверстия значительно уменьшается. К концу эмбрионального периода прослеживается дифференцировка мышечной части межжелудочковой перегородки, причем основную ее часть образует компактный миокард, в связи с чем, в ней наиболее активно происходят процессы пролиферации. К 8-й недели начинается формирование и перепончатой части межжелудочковой перегородки за счет соединительной ткани, которая формируется мезенхимными клетками эндокардиальных подушек, атриовентрикулярного канала и конотрункуса, возникшими в результате клеточно-тканевых изменений путём эпителиально-мезенхимных трансформаций (рис. 2).

Трабекулы обоих желудочков представлены пучками кардиомиоцитов с плотным прилеганием эндокарда, чему способствует полная редукция кардиогеля. Параллельно описанным событиям происходит формирование первичной межпредсердной перегородки и сердце можно разделить на камеры. В этот период в разделении завершается разделение общего предсердия на правую и

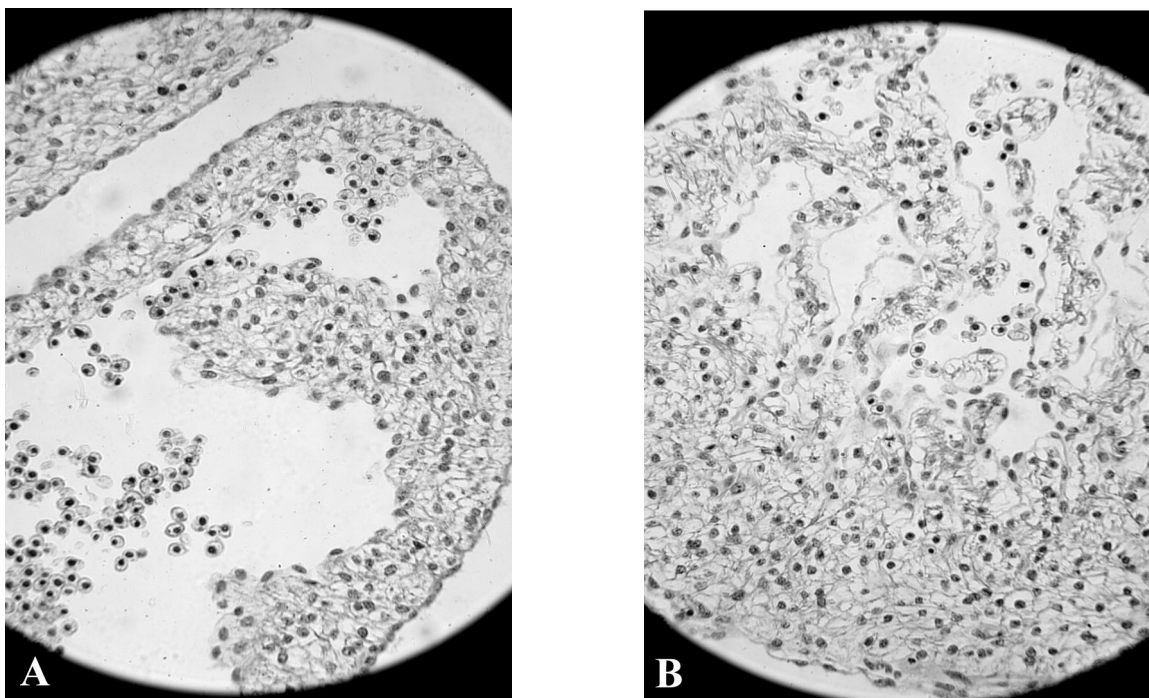
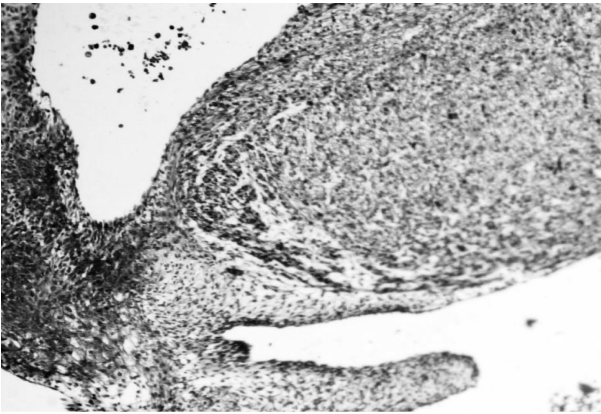
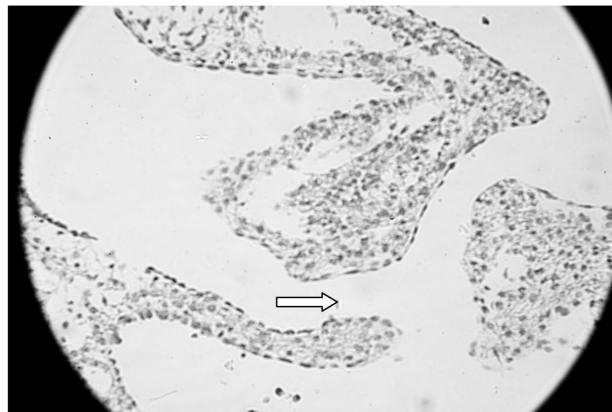


Рис. 1. Стенка сердца эмбриона человека 5-ти недель. А – предсердие. В –



**Рис. 2.** Межжелудочковая перегородка 8-ми недельного эмбриона человека. Окраска по методу Маллори-Слинченко, ув. х 40.



**Рис. 3.** Межпредсердная перегородка сердца 8-ми недельного эмбриона человека. Овальное отверстие (указано стрелкой). Окраска гематоксилином Гейденгайна, ув. х. 40.

левую части путем окончательного формирования межпредсердной перегородки. В процессе разделения первичного общего предсердия на правую и левую половины принимают участие две перегородки: первичная и вторичная. Первичная межпредсердная перегородка по происхождению является мезенхимной и связана с мезенхимой эндокардиальных подушек атриовентрикулярного канала. С появлением первичной перегородки общий атриовентрикулярный канал разделяется слиянием эндокардиальных подушек на правый и левый каналы. Отверстие между нижним краем первичной перегородки и эндокардиальными подушками – это первичное межпредсердное отверстие (**рис. 3**).

К 8-й неделе пренатального онтогенеза происходит формирование вторичной перегородки,

которая по происхождению – мышечная и сходна по строению со стенкой предсердия. После окончания роста вторичной перегородки, остается отверстие, именуемое овальным отверстием межпредсердной перегородки. Вторичное межпредсердное отверстие образуется в виде многих мелких отверстий в первичной перегородке, которые возникают в результате запрограммированной гибели клеток этой области – апоптоза. Эти перфорации быстро увеличиваются и, сливаясь, образуют единое отверстие. В это время первичное межпредсердное отверстие закрывается, однако сообщение между полостями предсердий остается. Когда верхняя часть первичной перегородки постепенно редуцируется, остаточная часть ее становится заслонкой овального отверстия. Но следует помнить, что о незаращении

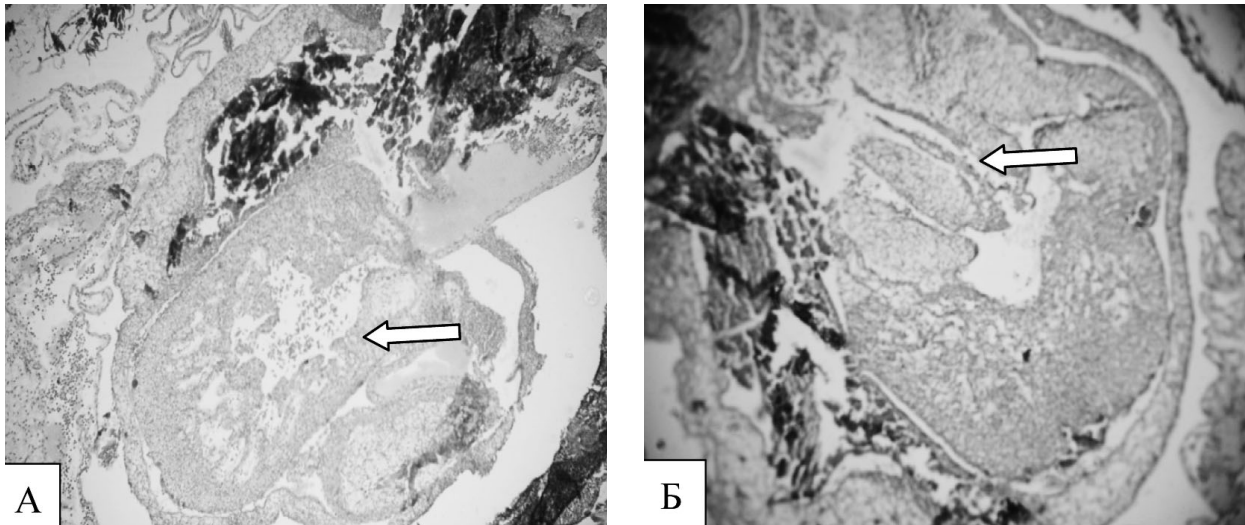


А



Б

**Рис. 4.** Плод человека 10 недель (А) и 12 недель (Б) развития при нарушении формирования плаценты (задержка роста, развития плода и его конечностей).



**Рис. 5.** Срез сердца эмбриона человека 5-ти недель развития при нарушении формирования плаценты. Укорочение деляминационной пластинки (А) и её истончение (Б). Стрелкой указана деляминационная пластинка. Окраска гематоксилин Гейденгайна. Ув. об. 40. ок. 4.

овального отверстия как об отклонении от нормы следует говорить лишь после 1 года жизни ребёнка. Принципиальное анатомическое различие между открытым овальным отверстием и вторичным дефектом межпредсердной перегородки заключается в том, что при дефекте межпредсердной перегородки имеется органический дефект – отсутствие большей или меньшей части перегородки (минус-кань), в то время как при открытом овальном отверстии имеется незаращение предсердной заслонки (клапана) или недостаточность клапана овального отверстия. Функциональные же различия определяются, прежде всего, диаметром отверстия. Диаметр отверстия колеблется в среднем от 4-7 мм, но в редких случаях – может достигать 20 мм.

Морфофункциональная характеристика тканей плода при нормальной и отягощенной беременности разного срока дает основание считать, что различные условия внутриутробного развития оказывают влияние на темп и характер созревания тканей. В этот период влияние повреждающих факторов как внешних так и внутренних могут привести к формированию врожденных пороков развития. Изменения, возникающие при нарушении формирования плаценты, в первую очередь проявляются нарушением кровоснабжения в результате гипоксических процессов и, как следствие, гипотрофией плода, характеризующейся синдромом задержки его роста и развития, влияющие на развитие плода в целом и его органов, в первую очередь сердца.

Мы руководствовались общепринятыми диагностическими признаками нормального хода эмбриогенеза, по которым можно классифицировать наличие нарушений развития. В результате вышеизложенного формировались следующие пороки развития сердца при нарушении формирования плаценты: случаи заградной эктопии плода, в целом – задержка роста и развития плода, нарушения

флексии как один из диагностических критериев сроков гестации. Нарушение флексии (сгибание эмбриона и плода), а также нарушение развития конечностей с недоразвитием фаланг пальцев, но с формированием кисти и нарушения в развитии суставов являлись косвенным морфологическим признаком нарушения развития плаценты (рис. 4).

Вышеизложенные нарушения плода в целом при нарушении формирования плаценты сочетались с пороками развития сердца. Эти нарушения возникали с раннего периода развития сердца и закладки провизорных атриовентрикулярных клапанов сердца, то есть на 4 – 5-й неделе развития и характеризовались: нарушением процессов деляминации (расслоения миокарда желудочков) и дегисценции (отщепления фрагментов миокарда желудочков), а также эпителиально-мезенхимальных трансформаций. В результате в кардиогенезе человека происходила задержка процессов деляминации миокарда желудочков и атриовентрикулярного канала и, как следствие, нарушение формирования деляминационной пластинки и её производных.

Это приводило к нарушению постепенного и последовательного трёхслойного заселения эндокардиальных подушек мезенхимными клетками, которое наблюдается в сердце при формировании плаценты в норме, нарушению трабекуляции, межклеточных контактов и септации в целом. Нарушения характеризовались укорочением формирования деляминационной пластинки, её истончением и хаотичным заселением эндокардиальных подушек мезенхимными клетками (рис. 5).

То есть, пороки и аномалии развития в кардиогенезе, формирующиеся в первые 8 недель на микроскопическом уровне, приводят к проявлению нарушений в сердце в плодный период пренатального онтогенеза и антенатально на макроскопическом уровне.

Аномалии, как промежуточное звено, рассматривались на ранних этапах развития – ещё не порок, но уже нарушение. Аномалии развития створок при нарушении формирования плаценты проявлялись в следующем:

– выраженное ассиметричное развитие правых и левых створок атриовентрикулярных клапанов, проявляющееся в укорочении створок правого атриовентрикулярного клапана по отношению к сформированным створкам левого и изменение формы полулунных клапанов (аортального – длинные и узкие; легочного – короткие и широкие); изменение формы створок атриовентрикулярных клапанов сердца человека (удлиненные и узкие, короткие и широкие); истончение папиллярных мышц, разволокнение мышечных волокон; нарушение процессов дегисценции, приводящие к разволокнению миокардиальных пучков оснований папиллярных мышц, удлинению папиллярных мышц, нарушению ориентации волокон в трёхслойной спиральной системе миокарда желудочков, что в дальнейшем, может привести к асинхронному сокращению мышечных волокон и укорочению первичных сухожильных струн; нарушение формирования перегородок сердца человека (незаращение и дефект межпредсердной перегородки с учётом формирования овального отверстия по срокам гестации в эмбриогенезе)), которая в физиологических условиях функционирует до одного года жизни; незаращение межжелудочковой перегородки при нарушении формирования плаценты, в норме заканчивающей полноценное формирование к 9-й неделе гестации.

Незаращение межжелудочковой перегородки встречается как порок, локализующийся в верхней трети межжелудочковой перегородки, то есть

в перепончатой её части, так и в нижней и средней трети, то есть в мышечной. Незаращение мышечной части в средней трети межжелудочковой перегородки известно в клинической практике под названием болезни Толочинова – Роже.

Таким образом, для формирования пороков развития наиболее опасен первый триместр беременности, так как именно в этот период происходят основные процессы септации в сердце и в ранней плаценте, нарушение формирования которой приводят к возникновению врождённых пороков сердца. Среди всех пороков развития сердца максимальное количество составляют пороки развития атриовентрикулярных клапанов, что связано с механизмом развития сердца и плаценты человека, в основе которого лежат клеточно-тканевые превращения, нарушения которых и вызывают самые ранние дефекты в клапанном аппарате сердца; минимальное – редко встречаемый порок, формирование загрудинной эктопии сердца человека.

**Выводы.** Таким образом, поскольку основные формообразующие процессы септации сердца и его перегородок связаны с эпителиально-мезенхимальными превращениями, то и при нарушении их формирования в условиях гипоксии, возникающей при нарушении формирования плаценты, происходит нарушение развития процессов септации в раннем сердце, и как следствие формирование врождённых пороков развития сердца у эмбриона.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем будут рассмотрены взаимосвязи между этапами и периодами развития структур сердца и пупочного канатика при нарушении формирования ранней плаценты.

### Литература

1. Кирьякулов Г. С. Анатомия сложных врожденных пороков сердца / Г. С. Кирьякулов, В. А. Васильев, Т. В. Бородий. – Донецк, 2000. – 328 с.
2. Гатауллин Н. Г. Наш опыт хирургического лечения дефектов межпредсердной перегородки / Н. Г. Гатауллин, В. Л. Плещев, Т. К. Ильтерьяков // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – Сердечно-сосудистые заболевания. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 17.
3. Гончаров Ю. В. Хирургическое лечение дефектов межпредсердной перегородки / Ю. В. Гончаров, В. И. Новиченко, А. Г. Ребиков // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – Сердечно-сосудистые заболевания. – 2001. – Т. 2, № 6. – С. 17.
4. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян. – Санкт-Петербург, 2002. – 210 с.
5. Петренко В. М. Основы эмбриологии. Вопросы развития в анатомии человека / В. М. Петренко // Изд. второе исп. и доп. – СПб.: СПбГМА, Издательство ДЕАН, 2004. – 400 с.
6. Сидорова И. С. Особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробном инфицировании плода / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. А. Сидоров // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 1997. – № 1. – С. 15-18.
7. Милованов А. П. Внутриутробное развитие человека / А. П. Милованов, С. В. Савельев. – Москва, 2006. – 383 с.
8. Николаев Н. И. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца / Н. И. Николаев, В. А. Козлов, Т. В. Кулемзина. – Днепропетровск, 2008. – 148 с.
9. Lamers W. H. Formation of the tricuspid valve in the human heart / W. H. Lamers, S. Viragh, A. Wessels [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 111-121.

УДК 611.12:611.013.8:572.7

### ВРОДЖЕННІ ПОРОКИ РОЗВИТКУ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ФОРМУВАННЯ ХОРІОНА

Абдул-Огли Л. В., Снісар О. С., Рутгайзер В. Г., Вихристенко К. М., Єсаулов О. Г.

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі формування вад розвитку серця при порушенні формування плаценти. Дослідження проводилися на серцях ембріонів, плодів і плацент людини 4-12 тижнів пренатального онтогенезу з використанням морфологічних методів дослідження. Комплексно вивчено особливості

розвитку міжпередсердної, міжшлуночкової перегородок, а також клапанного апарату серця людини. Вивчено порушення формування плаценти і розвитку атріовентрикулярних клапанів і перегородок серця з використанням морфологічних і ембріональних методик.

**Ключові слова:** кардіогенез, ембріогенез, міокард, кардіогель, хоріон, затримка зростання плоду.

УДК 611. 12:611. 013. 8:572. 7

### **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ПРИ НАРУШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ХОРИОНА**

**Абдул-Оглы Л. В., Снисар Е. С., Рутгайзер В. Г., Выхристенко К. Н., Эсаулов А. Г.**

**Резюме.** Статья посвящена закономерностям формирования пороков развития сердца при нарушении формирования плаценты. Исследования проводились на сердцах эмбрионов, плодов и плацент человека 4-12 недель пренатального развития с использованием морфологических методов исследования. Комплексно изучено особенности развития межпредсердной, межжелудочковой перегородок, а также клапанов сердца. Изучено при нарушении формирования ранней плаценты формирование пороков развития атриовентрикулярных клапанов и перегородок сердца с использованием морфологических и эмбриологических методик.

**Ключевые слова:** кардиогенез, эмбриогенез, миокард, кардиогель, хоріон, задержка роста плода.

UDC 611. 12:611. 013. 8:572. 7

### **Congenital Malformations of Heart Valve for Breach of Chorion Forming**

**Abdul-Ogly L. V., Snisar E. S., Rutgaiser V. G., Vykhristenko K. N., Esaulov A. G.**

**Abstract.** The role of the placenta normally very high, as in violation of its normal functioning arise unfavorable conditions for the development and growth of the fetus and for the development and differentiation of organs, especially the heart. Recent studies have shown that the formation of intrauterine prosperity begins in the early stages of development and disorders arising in this period, cause the formation of a defective early placenta, leading to disturbances in organogenesis. Annually per 1,000 births account for 7-17 children with CHD, even in children 8-9 double door revealed aortic valve, which is already capable of childhood lead to valve dysfunction, and 40-50 years often takes on the character of an organic defect. At the current level of clinical and instrumental diagnosis of cardiovascular surgery allows for timely diagnosis, to correct and restore the health of 97% of children with CHD.

Material was the 19 human embryos and fetuses, aged from 4th to 12th week of prenatal ontogenesis. All preparations hearts were for general anatomical study. After fixation in 10% neutral formalin, the original tissue samples hearts, after appropriate procedures wiring, embedded in paraffin blocks from which serial sections were prepared on a microtome knife in the mode of 10 microns and stained with haematoxylin – eosin and hematoxylin and hematoxylin Heidenhain, Mallory – Slinchenko. Certain drugs taken at the Department of Human Anatomy of Dnepropetrovsk. Documentation of results of research carried out in the light microscope with a digital photo console. Studies meet the scientific standards of moral and ethical standards that meet the principles Gelsinsky Declaration of Human Rights, the Convention of the Union of Europe on Human Rights and Biomedicine, as well as relevant laws of Ukraine and the Code of Ethics for the doctor.

Violations of the fetus as a whole in violation of the formation of the placenta combined with malformations of the heart. These violations occurred in the early period of development of the heart and bookmarks provisory atrioventricular valves of the heart, ie 4-5 weeks of development and characterized by: abnormal processes delamination (bundle ventricular myocardium) and distension (cleavage fragments ventricular myocardium), and epithelial- mesenchymal transformations. As a result, there is a delay of human cardiogenesis processes delamination ventricular myocardium and atrioventricular channel and, as a consequence, impaired formation delaminational plate and its derivatives.

Morphofunctional characteristic of fetal tissues during normal pregnancy and burdened different life gives reason to believe that the various conditions of intrauterine development impact on the pace and nature of tissue maturation. During this period, the effect of damaging factors both external and internal can lead to the formation of congenital malformations. Changes arising from the violation of formation of the placenta, primarily manifest violation of the blood supply as a result of hypoxic processes and, as a consequence of fetal malnutrition, retardation syndrome characterized by its growth and development, influencing the development of the fetus as a whole and of its organs, especially the heart. We were guided by conventional diagnostic features of the normal course of embryogenesis, which can be classified as the presence of developmental disorders. As a result of the foregoing, the following formed heart malformations in violation of the formation of the placenta: retrosternal cases of ectopic fetus in general – growth retardation and fetal development, violation of flexion as one of the diagnostic criteria for gestational periods. Violation of flexion (bending of the embryo and fetus), as well as violation of limb hypoplasia with phalanges, but with the formation of brush and developmental disorders of the joints is an indirect sign of morphological violations parenting placenta.

**Key words:** kardiogenez, embryogenes, placenta, myocardium, kardiogel, fetus grow retardation.

*Рецензент – проф. Костиленко Ю. П.*

*Стаття надійшла 17. 02. 2014 р.*