

POŁOŻNICTWO I GINEKOLOGIA

Redaktor naukowy
Grzegorz H. Bręborowicz



Wydawnictwo
Lekarskie
PZWL

1
Położnictwo

1. Cięża o przebiegu prawidłowym

1.1. Zapłodnienie

Leszek Pawelczyk, Monika Serdyńska

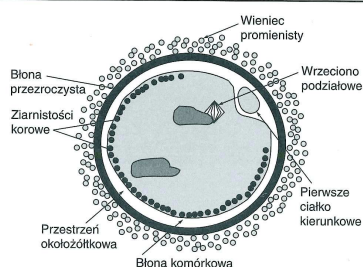
Zapłodnienie (*fertilisatio*) jest to proces łączenia i zespolenia jądra gamety męskiej (plemnika) z jądrem gamety żeńskiej (komórki jajowej), prowadzący do powstania struktury potomnej (zygoty). Zapłodnienie nie jest pojedynczym zdarzeniem, ale ciągiem zmian, w których biorą udział obie, odpowiednio przygotowane komórki płciowe.

1.1.1. Przygotowanie komórki jajowej do zapłodnienia

Komórka jajowa osiąga średnicę 150–200 mikronów. Otoczona jest przez komórki wieńca promienistego (*corona radiata*), wytwarzające macierz cytoplazmatyczną bogatą w glikozoaminoglikany, głównie kwas hialuronowy. Kolejną warstwę, bliższą komórce jajowej, stanowi osłonka przejrzysta (*zona pellucida*). Jest to bezkomórkowa struktura wytworzona z substancji wydzielanych przez samą gametę. Odgrywa ona ważną rolę w procesie zapłodnienia: zawiera receptory dla plemników, reguluje ich aktywność i zapobiega zjawisku polispermii (przenikaniu więcej niż jednego plemnika do gamety żeńskiej). Budowę komórki jajowej gotowej do zapłodnienia przedstawiono na ryc. 1.1.

Procesy przygotowujące gamety do zapłodnienia mają swój początek już w okresie życia wewnątrzmacicznego. Około 19. dnia po zapłodnieniu w zarodkach żeńskich dochodzi do selekcji komórek,

Komórka jajowa



Ryc. 1.1. Budowa komórki jajowej.

z których powstaną jajniki. W pierwotnych gonadach wybrane grupy komórek dadzą początek pierwotnym pęcherzykom jajnikowym, zawierającym komórkę płciową (*oogonium*). Długi proces ich dojrzewania potrwa do momentu wystąpienia jajczkowania.

Gotowa do zapłodnienia komórka jajowa uwalniana jest z pęcherzyka dominującego w jajniku. Do momentu owulacji jest w stanie „spoczynku” – chromosomy znajdują się w późnej profazie pierwszego podziału meiotycznego. Szczyt wydzielania hormonu luteinizującego (lutropiny, LH), który następuje około 36 godzin przed owulacją, umożliwia jego dokonanie. Procesowi temu towarzyszy uwolnienie małego cytoplazmatycznego pęcherzyka, zawierającego niepotrzebny materiał genetyczny. Jest to tzw. pierwsze ciało kierunkowe, które szybko ulega degeneracji.

Uwolniona z pęcherzyka jajnikowego komórka jajowa dostaje się do jajowodu, „przechwycona” po owulacji przez jego strzępkę. W świetle jajowodu istnieją odpowiednie warunki dla znajdujących się w nim gamet (komórki jajowej i plemników). Tutaj odbywa się także drugi podział meiotyczny komórki jajowej (do stadium metafazy). Po tym podziale materiał genetyczny będzie złożony nie z diploidalnej ($n = 46$), lecz z haploidalnej liczby chromosomów ($n = 23$). Dla porównania: uwolnione z jąder plemniki mają już zakończony podział meiotyczny i zawierają zredukowaną liczbę chromosomów ($n = 23$).

W części bańkowej jajowodu dokonuje się proces zapłodnienia komórki jajowej i pierwsze podziały mitotyczne powstałej zygoty. Jajowód uczestniczy także w jej transporcie do jamy macicy. Prawidłowe jego funkcjonowanie w omawianym procesie uzależnione jest

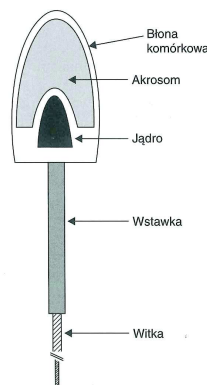
od wpływu hormonów jajnikowych i przysadkowych oraz prostaglandyn (głównie $\text{PGF}_{2\alpha}$). Komórka jajowa, która nie jest zapłodniona, obumiera w ciągu 12–24 godzin po owulacji, podczas gdy męskie komórki rozrodcze zachowują żywotność przez ponad 24 godziny (nawet przez ponad 70 godzin).

1.1.2. Przygotowanie plemników do zapłodnienia

Pierwotne komórki płciowe męskie (spermatogonie) występują w gonadach już u kilkumiesięcznego płodu. Ich dalsze różnicowanie trwa do okresu pokwitania. Powstają w cewkach nasiennych. Uwolnione z jąder plemniki dojrzewają w najądrzach (4–12 dni), gdzie dokonują się zmiany w strukturze ich błony komórkowej. Budowę plemnika przedstawiono na ryc. 1.2.

W żeńskich narządach płciowych plemniki przedostają się kolejno z pochwy do macicy, a następnie do jajowodu. Jest to możliwe dzięki ich własnemu ruchowi (2–3 mm na godzinę) i skurczom warstwy mięśniowej narządów, w których się aktualnie znajdują. Ruch w kie-

Spermatogonie



Ryc. 1.2. Budowa plemnika.

Pęcherzyk
jajnikowy

Zapłodnienie

runku komórki jajowej jest uzależniony od uwalnianych przez nią substancji chemotaktycznych, ale mechanizm ten nie jest w pełni wyjaśniony. Spośród 200–300 milionów plemników do miejsca zapłodnienia dociera ich tylko 300–500.

1.1.3. Penetracja plemników

Kapacytacja

Akrosom

W czasie wędrówki plemników obserwuje się wzrost ich aktywności ruchowej i dalsze modyfikacje w strukturze błony komórkowej. Zmiany te, nazywane kapacytacją, są niezbędne do uzyskania ostatecznej dojrzałości plemników. Podkreśla się znaczenie ilości i jakości śluzu szyjkowego w tym procesie. Obecność komórek zapalnych lub przeciwciał przeciwplemnikowych w śluzie, a także jego niedostateczna ilość mają niekorzystny wpływ na dojrzewanie i transport gamet męskich do miejsca zapłodnienia. Proces kapacytacji trwa około 7 godzin i przygotowuje plemniki do reakcji akrosomalnej. Zachodzi ona w bezpośrednim sąsiedztwie komórki jajowej i polega na uwolnieniu enzymów, które pozwalają na penetrację osłonek komórki jajowej. Niezbędny w prawidłowym przebiegu zapłodnienia jest udział hialuronidazy i akrozyny. Inne aktywne białka to: kwasna proteaza, kolagenaza, beta-glukuronidaza, neuraminidaza i fosfolipaza C. Uwalniane są one z akrosomu w wyniku procesu egzocytozy. Akrosom jest wyspecjalizowanym lizosomem, umiejscowionym tuż pod błoną komórkową w główce plemnika. Aktywność hialuronidazy i zdolność do ruchu umożliwiają plemnikom penetrację przez warstwę komórek wieńca promienistego. Proces ten wspomagany jest również przez zawarty w płynie jajowodowym jon wodorowęglanowy. Akrozyna i inne enzymy akrosomalne umożliwiają natomiast przeniknięcie *zona pellucida*.

W osłonce przejrzystej wykryto obecność glikozylowanych białek – ZP1, ZP2 i ZP3. Odgrywają one ważną rolę w prawidłowym przebiegu procesu zapłodnienia. ZP3 łączy się z receptorami plemników i mają wpływ na przebieg reakcji akrosomalnej, ZP2 m.in. uniemożliwiają wystąpienie zjawiska polispermii, a ZP1 są odpowiedzialne za utrzymanie struktury dwóch pozostałych białek.

1.1.4. Zapobieganie polispermii

Penetrujące plemniki dostają się do przestrzeni okołozótkowej (między osłonką przejrzystą a błoną komórki jajowej), ale tylko jeden z nich ma zdolność łączenia się z błoną cytoplazmatyczną komórki jajowej. Specyficzne białko obecne w błonie plemnika – fertylina – determinuje prawidłowy przebieg fuzji błon komórkowych obu ga-

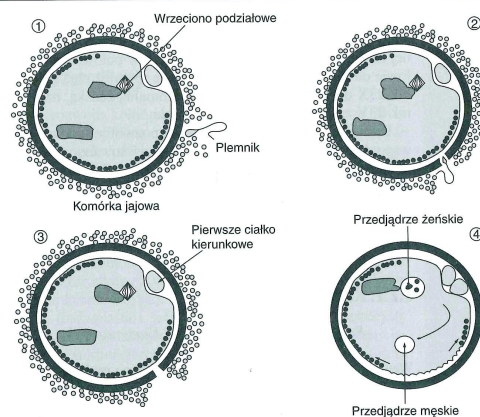
met. Mechanizmy „obronne” zabezpieczają komórkę jajową przed połączeniem z więcej niż jednym plemnikiem. Osłonka przejrzysta zmienia swoje właściwości, a znajdujące się na niej receptory dla plemników ulegają inaktywacji. Jest to tzw. reakcja osłony. Poza tym obserwuje się szybką zmianę potencjału błonowego na powierzchni gamety żeńskiej oraz następczą sekrecję proteaz z ziarnistości korowych komórki jajowej. Uwolnienie tych enzymów w procesie egzocytozy modyfikuje środowisko zewnętrzne gamety żeńskiej, a otoczki komórki jajowej stają się nieprzepuszczalne dla plemników. To zjawisko nosi nazwę reakcji korowej.

Reakcja osłony

Reakcja korowa

1.1.5. Fuzja gamet

Połączenie obu gamet zachodzi między błoną komórki jajowej i błoną pokrywającą tylną część główki plemnika. Powoduje ono dynamiczne zmiany w cytoplazmie gamety żeńskiej. Wykładnikiem aktywności metabolicznej jest m.in. wzrost stężenia zjonizowanego wapnia w cytozolu komórki jajowej.



Ryc. 1.3. Schemat przebiegu procesu zapłodnienia.

Zarówno główka, jak i witka plemnika wnikają do cytoplazmy gamety żeńskiej. Materiał genetyczny plemnika tworzy przedjądrze męskie, a witka ulega zwyrodnieniu. W tym samym czasie w jądrze komórki jajowej zakończony zostaje drugi podział mejozy. Powstaje przedjądrze żeńskie. Obydwa przedjądrza zawierają haploidalną liczbę chromosomów i są otoczone błoną jądrową. Morfologicznie nie można odróżnić obu tych struktur. Ostatecznie oba przedjądrza wchodzi z sobą w ścisły kontakt. Centrosom związany z jądrem plemnika odgrywa w tym procesie znaczącą rolę. Odpowiada za tworzenie struktury mikrotubulowej umożliwiającej zbliżenie i fuzję obu przedjądrzy oraz ich centralne umiejscowienie w cytoplazmie komórki jajowej. Inicjuje również podział mitotyczny diploidalnej struktury potomnej – zygoty.

Pierwszy jej podział prowadzi do powstania dwóch komórek. W 3. dobie rozwoju zygota w stadium moruli (8–16 komórek) osiąga jamę macicy, a w ciągu następnych 2–3 dni przekształca się w blastocystę. Schematyczny przebieg procesu zapłodnienia przedstawiono na ryc. 1.3.

1.1.6. Następstwa zapłodnienia

Najważniejszym skutkiem zapłodnienia jest przywrócenie diploidalnej liczby chromosomów pochodzących w połowie od matki i w połowie od ojca. Zdeteminowana zostaje również płeć potomka. Plemnik 23X odpowiada za płeć chromosomalną żeńską, natomiast plemnik 23Y za płeć chromosomalną męską.

Poznanie fizjologii zapłodnienia pozwoliło na rozwój technik wspomaganego rozrodu, wykorzystujących towarzyszące temu procesowi zjawiska w warunkach laboratoryjnych. Dzięki temu pary leczące się z powodu niepłodności mają szansę na posiadanie potomstwa.

1.2. Płód i poptód

1.2.1. Rozwój i budowa płodu

Bogumił L. Kmieć, Dariusz Kaczmarczyk

Wewnątrzmaciczny rozwój człowieka można podzielić na:

1. Okres przedzarodkowy, tj. wczesny okres rozwojowy: od zapłodnienia do końca 1. tygodnia rozwoju.
2. Okres zarodkowy: od początku 2. tygodnia (8. dnia) do końca 8. tygodnia (56. dnia) rozwoju.

3. Okres płodowy: od 9. tygodnia (57. dnia) do końca 38. tygodnia rozwoju.

1.2.1.1. Okres przedzarodkowy

Zapłodnienie (*fertilisatio*) jest połączeniem gamety męskiej i żeńskiej, w wyniku którego powstaje diploidalna zygota. W chwili zapłodnienia zostaje także zdeterminowana płeć. Zapłodnienie zachodzi w bańce jajowodu.

Bruzdkowanie (*fissio s. segmentatio*) polega na serii podziałów mitotycznych, które w konsekwencji prowadzą do powstania organizmu wielokomórkowego. Pierwszy podział mitotyczny zygoty następuje w jajowodzie po około 30 godzinach od zapłodnienia. Powstają 2 potomne blastomery. Po około 40 godzinach osiągnięte zostaje stadium 4 blastomerów, po 3–4 dniach stadium 12–16 blastomerów (morula). W wyniku m.in. reorganizacji rozmieszczenia blastomerów i wytworzenia się jamy blastocysty (jamy płodowej) w procesie tzw. kawitacji powstaje blastocysta, w której wyraźnie zaznaczone jest biegunowe nagromadzenie komórek, tworzące węzeł zarodkowy (embrioblast) oraz obwodowo ułożone komórki trofoblastu. Rozpoczyna się okres zarodkowy rozwoju.

1.2.1.2. Okres zarodkowy

Okolo 8. dnia rozwoju komórki embrioblastu układają się w dwie warstwy: zewnętrzny epiblast (zawiązek ektodermny) oraz wewnętrzny hipoblast (zawiązek endodermny). Proces różnicowania listków zarodkowych nosi nazwę gastrulacji (*gastrulatio*). Przestrzeń pomiędzy epiblastem a trofoblastem to jama owodni (*cavum amnioticum*) wysłana amnioblastami, a przestrzeń między hipoblastem a trofoblastem to zewnątrzzarodkowa jama ciała (*exocoeloma*), tj. pęcherzyk żółtkowy pierwotny (*saccus vitellinus primitivus*). Okolo 12. dnia rozwoju zewnętrzna warstwa komórek pęcherzyka żółtkowego daje początek mezodermie pozazarodkowej, w której wytwarza się pozazarodkowa jama ciała (jama kosmówkowa).

Implantacja (*implantatio*) jest to zagnieżdżenie się blastocysty w jamie macicy. U człowieka występuje typ implantacji określany jako zagnieżdżenie śródmiąższowe, ponieważ jajo płodowe umieszcza się w głębi błony śluzowej wyściełającej jamę macicy. Przed implantacją zanika osłonka przejrzysta otaczająca blastocystę. Implantacja rozpoczyna się okolo 8. dnia rozwoju, a okolo 12. dnia jest zakończona. Najczęściej implantacja zachodzi na tylnej lub przedniej ścianie trzonu macicy.

Zapłodnienie

Bruzdkowanie

Gastrulacja

Implantacja

Pod koniec 2. tygodnia rozwoju z epiblastu w jednym z biegunów tarczy zarodkowej tworzy się zgrubienie, zwane płytką przedstrunową (*lamina prochordalis*). Od tego momentu w tarczy zarodkowej różnicuje się część głowowa i ogonowa. W części ogonowej powstaje smuga pierwotna (*linea primitiva*), dająca początek mezodermie wewnątrzzarodkowej. Smuga pierwotna i płytka przedstrunowa, zespalając się, wytwarzają strunę grzbietową (*notochorda, chorda dorsalis*), wokół której powstanie szkielet osiowy. W życiu pozapłodowym pozostałości struny grzbietowej są jądra miażdżyste krążków międzykręgowych. Na początku 3. tygodnia rozwoju indukcyjne działanie struny grzbietowej powoduje wytworzenie z komórek ektodermy płytki nerwowej (*lamina neuralis*), zapoczątkowując proces neuralizacji (*neuralisatio*). W 3. tygodniu z płytki nerwowej powstaje rynienka nerwowa (*sulcus neuralis*), a w 4. tygodniu cewa nerwowa (*tubus neuralis*). Zamknięcie otworu przedniego cewy nerwowej następuje około 25. dnia, a otworu tylnego około 27. dnia rozwoju. Komórki bocznych części cewy nerwowej tworzą grzebień nerwowy (*crista neuralis*). Z cewy nerwowej powstanie ośrodkowy układ nerwowy, płat tylny przysadki, szyszynka i siatkówka oka, z grzebień nerwowych zaś zwoje nerwów czaszkowych i współczulnych, rdzeń nadnerczy, ciała przyzwójowe, komórki barwnikowe, komórki C i komórki układu APUD.

Ektoderma

Z ektodermy pokrywowej powstanie naskórek wraz z jego wytworami (włosy, paznokcie, gruczoły skóry), nabłonek jamy ustnej i odbytu, ślinianki, szkliwo zębów, gruczoł mlekowy, część gruczołowa przysadki, ucho wewnętrzne oraz soczewka oka.

Endoderma

Z endodermy powstanie nabłonek przewodu pokarmowego i układu oddechowego, nabłonek pęcherza moczowego i cewki moczowej, nabłonek trąbki słuchowej i ucha środkowego, tarczycza, wątroba oraz trzustka.

Mezoderma

Mezoderma wewnątrzzarodkowa różnicuje się na mezoderme osiową, tworzącą strunę grzbietową, oraz położoną bocznie w stosunku do niej mezoderme przyosiową, różnicującą się dalej w mezoderme pośrodkową i boczną. Od 20. do końca 35. dnia rozwoju z mezodermy przyosiowej powstają 40–42 somity (*somiti*). W końcu 4. tygodnia somity dzielą się na sklerotomy (część brzuszno-przyśrodkową) i dermamiotomy (część grzbietowo-boczną). Z części bocznej dermamiotomu powstanie dermatom, a z pozostałej – miotom. Miotom różnicuje się na mięśnie poprzeczne prążkowane tułowia i kończyn. Dermatom daje początek skórze właściwej i tkance podskórnej. Komórki sklerotomu otaczają cewę nerwową i strunę grzbietową, dając początek elementom kostnym kręgosłupa. Z mezodermy pośrodkowej rozwijają się układ wydalniczy i płciowy. Z mezodermy bocznej powstają: tkanka łączna i tkanka mięśniowa gładka narządów trzewnych, tkanka mięśniowa serca, błony surowicze (osierdzie, otrzewna

i opłucna), układ sercowo-naczyniowy i limfatyczny, szpik kostny, śledziona oraz kora nadnerczy.

Na przełomie 4. i 5. tygodnia rozwoju w części głowowej zarodka powstaje z uwypukleń mezenchymy wewnątrzzarodkowej 5 par łuków skrzelowych, których wewnętrzną wyściółkę stanowi endoderma jelita pierwotnego, tzw. kieszonki skrzelowe. Na zewnątrz łuki skrzelowe pokrywa ektoderma.

Łuki i kieszonki skrzelowe

Z I pary kieszonek skrzelowych powstanie nabłonek gardła, trąbki słuchowej i jamy bębnekowej, z II pary – tarczycza, nabłonek cieśni gardzieli i migdałków, z III i IV pary – przytarczycze i grasicza, a z V – ciało pozaskrzelowe.

Rozwój układu krążenia

Okolo 19. dnia rozwoju w mezodermie wewnątrzzarodkowej wyróżnicowują się wyspy komórek sercowotwórczych i powstaje płytka sercowa. Początkowo z płytki sercowej powstają pierwotne parzyste cewy sercowe, które następnie zrastają się ze sobą w linii pośrodkowej w pojedynczą cewę sercową. Mezoderma trzewna, rozwijając się, otacza cewę sercową i wytwarza worek osierdziowy zamykający zawiązek serca. Cewa sercowa podzielona jest przewężeniami na 5 części: pień tętniczy, opuszkę serca, komorę, przedsionek i zatokę żylną. Na przełomie 4. i 5. tygodnia dochodzi do podziału pierwotnego przedsionka i pierwotnej komory. Podział przedsionka na prawy i lewy spowodowany jest powstaniem dwóch rosnących z góry i dołu przegród. Otwór pomiędzy obu przegradami nazywany jest otworem pierwotnym. W górnej części rosnącej przegrody powstaje drugi otwór, nazywany otworem wtórnym. Zostaje on zamknięty rozrastającą się przegradą wtórną. Wytwarza się, początkowo zamknięty zastawką, otwór owalny. Otwór owalny utrzymuje się do końca rozwoju wewnątrzmacicznego, a niekiedy również w okresie poronzeniowym (postnatalnym), i może być przyczyną wady serca.

W 4. tygodniu w dniu pierwotnej komory serca pojawia się grzebień mięśniowy stanowiący zawiązek części mięśniowej przegrody międzykomorowej. W górnej części z tzw. poduszek wsierdziejowych powstaje zawiązek błoniastej części przegrody. Oba zawiązki, rozrastając się w końcu 7. tygodnia, oddzielają od siebie prawą i lewą komorę. Pień tętniczy po podziale wytwarza zawiązek aorty i pnia płucnego. Równolegle do rozwoju serca powstaje układ naczyń tętniczych i żylnych.

Okolo 22. dnia rozwoju pojawiają się skurcze serca: początkowo jest ich około 65 na minutę, w 10. tygodniu rozwoju zaś nawet około 175 na minutę. Ciśnienie tętnicze krwi płodu waha się od 40 do 70 mm Hg (5,3–9,3 kPa).

W 4. tygodniu rozwoju w nabłonku pęcherzyka żółtkowego powstają wyspy krwiotwórcze, które są źródłem krwinek czerwonych. Od 5. tygodnia hemopoiza rozpoczyna się także w wątrobie. Proces hemopoizy wątrobowej stopniowo ustaje od 7. miesiąca rozwoju,

Hemopoiza