

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية بعنوان

## دراسة سريرية في نمو وتطور الجنين الطبيعي وإمراضياته

إعداد

شذا حسن محمد

إشراف

أ. د. فيصل رضوان

## الفهرس

5.....	مراحل نمو الجنين.....
7.....	المرحلة الإنتاشية .....
8.....	المرحلة المضغية .....
10.....	المرحلة الجنينية .....
11.....	الحالات الخلقية غير السوية.....
12.....	الأسباب وعوامل الخطورة .....
13.....	العوامل الاجتماعية-الاقتصادية والديمغرافية.....
13.....	العوامل البيئية .....
14.....	الأمراض المعدية.....
14.....	الوضع التغذوي للأمهات .....
15.....	تشخيص العيوب الخلقية.....
15.....	أثناء الحمل: اختبار ما قبل الولادة.....
15.....	اختبارات الفحص .....
15.....	فحص الثلث الأول من الحمل.....
16.....	فحص الثلث الثاني من الحمل.....
17.....	الاختبارات التشخيصية.....
17.....	الأمواج فوق الصوتية عالية الدقة.....
18.....	عينات الزغابة المشيمية.....
18.....	فحص السائل الأمنيوسي (بزل السلى).....
19.....	بعد ولادة الطفل.....
20.....	الولادة المبكرة أو الولادة السريعة.....
22.....	التهاب المشيمة والسلى الحاد.....
22.....	الخلفية التاريخية/السريرية.....
22.....	الفيزيولوجيا المرضية.....

23	التقييم السريري
24	عدم كفاءة عنق الرحم
24	الخلفية التاريخية/السريرية
25	الفيزيولوجيا المرضية
25	التقييم السريري
26	انفصال المشيمة التهابي
26	الخلفية التاريخية/السريرية
26	الفيزيولوجيا المرضية
28	التقييم السريري
29	انفصال المشيمة المزمن
29	الخلفية التاريخية/السريرية
29	التقييم السريري
29	الولادة الجراحية أو المحرصة لاضطرابات الأم أو الجنين
29	الخلفية التاريخية/السريرية العامة
30	اضطرابات الأمومة
30	اضطرابات ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل
35	الانفصال المبكر للمشيمة
37	سكري الأم وعملقة الجنين
39	صدمة الأمهات/التخثر المنتشر داخل الأوعية
39	انصمام السائل الأمنيوسي
40	تعفن الأم
42	اضطرابات الجنين
42	العدوى
43	تقييد النمو داخل الرحم
45	الضائقة الجنينية
46	تشوهات الجنين

46	انشقاق البطن الخلقى.....
46	متلازمة الشريط السلوي.....
47	نزف ما قبل أو ما بعد الولادة.....
48	المشيمة المنزاحة.....
48	الخلفية التاريخية/السريرية.....
48	الفيزيولوجيا المرضية.....
49	الارتباطات/النتائج السريرية.....
49	تمزق الرحم.....
49	الخلفية التاريخية/السريرية.....
49	تراخي الرحم.....
49	الخلفية التاريخية/السريرية.....
50	الارتباطات/النتائج السريرية.....
50	الارتباطات السريرية لمعقد اضطرابات المشيمة.....
50	العدوى الصاعدة في عدوى السائل الأمنيوسي.....
50	الخلفية التاريخية/السريرية.....
51	الداء الوعائي لدى الأمهات في سوء التروية الوعائي الأمومي.....
51	الخلفية التاريخية/السريرية.....
54	تأثير التغذية على نمو الرئة قبل الولادة وبعدها.....
54	المقدمة.....
54	أسباب تقييد تغذية ونمو الجنين.....
55	الأسباب الأمومية لـ IUGR.....
57	الأسباب المشيمية لـ IUGR.....
58	الأسباب الجنينية لـ IUGR.....
59	العواقب التنفسية لـ IUGR التي يتم ملاحظتها في مرحلة الطفولة.....
60	الآثار التنفسية لـ IUGR التي يتم ملاحظتها أثناء الطفولة.....
60	آثار تقييد المغذيات على نمو الرئة.....

60	توسع رئة الجنين.....
61	حركات تنفس الجنين.....
62	الحاجز الدموي والغازي.....
62	المصفوفة خارج الخلية.....
63	الإيلاستين.....
63	الكولاجين.....
64	البروتيوغليكانات.....
64	دور المغذيات الدقيقة في نمو الرئة.....
64	حمض الريتينويك.....
65	فيتامين D.....
66	فيتامين E.....
66	السيلينيوم.....
67	التقييد التغذوي ونضج الرئة.....
68	التشوهات الخلقية القصبية الرئوية.....
68	التشخيص والعلاج قبل الولادة.....
70	فحص ما قبل الحمل.....
70	التاريخ الطبي للعائلة.....
70	الاختبارات الجينية.....
71	التاريخ الطبي الفردي.....
71	حالة التطعيم.....
71	فحص العدوى.....
72	خيارات علاج العيوب الخلقية.....
72	العلاج الجيني.....
72	العلاج بالمعاوضات الإنزيمية.....
72	علاج ما قبل الولادة.....

## مراحل نمو الجنين

يبدأ الحمل في اليوم الأول من آخر دورة شهرية وهذا ما يسمى بعمر الحمل أو عمر الحيض وهو قبل أسبوعين تقريباً من موعد حدوث الحمل فعلياً على الرغم من أنه قد يبدو غريباً إلا أن تاريخ اليوم الأول من آخر دورة شهرية سيكون تاريخاً مهماً عند تحديد تاريخ الولادة حيث سيسأل الطبيب عن هذا التاريخ وسيستخدمه لمعرفة مدى تقدم الحمل.

يمر الجسم كل شهر بدورة إنجابية يمكن أن تنتهي بإحدى طريقتين إما فترة الحيض أو الحمل وتحدث هذه الدورة باستمرار خلال سنوات الإنجاب من سن البلوغ في سنوات المراهقة إلى سن اليأس في سن الخمسين تقريباً.

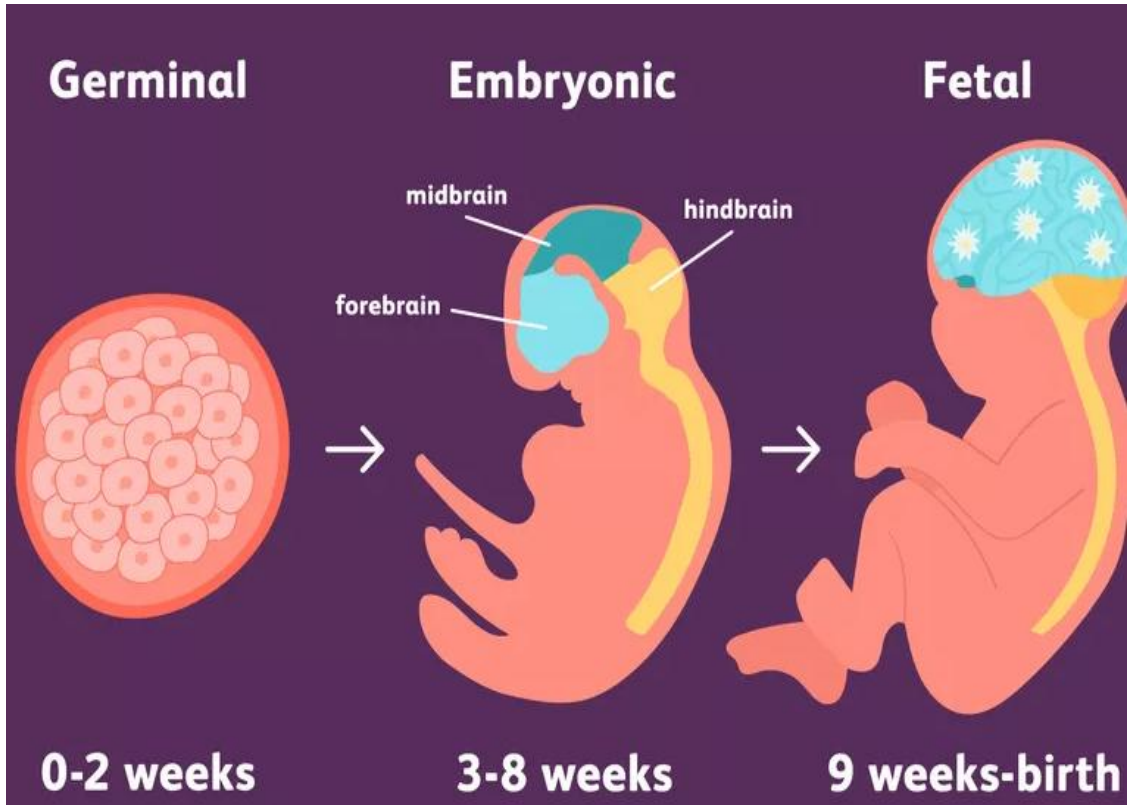
تشمل خطوات المرحلة التي تنتهي بالحمل:

- أولاً: تستعد مجموعة من البويضات (تسمى البويضات) لمغادرة المبيض (الإباضة) حيث يتطور البيض في أكياس صغيرة مملوءة بالسوائل تسمى جريبات، تحتوي هذه الجريبات حاويات صغيرة لكل بويضة غير ناضجة فمن بين هذه المجموعة من البويضات ستنتج إحداها وتستمر خلال الدورة. يثبط هذا الجريب جميع الجريبات الأخرى في المجموعة حيث تتوقف الجريبات الأخرى عن النمو في هذه المرحلة.
- يفتح الجريب الناضج ويطلق البويضة من المبيض هذا هو التبويض (الإباضة) وتحدث الإباضة بشكل عام قبل أسبوعين من بدء الدورة الشهرية التالية (عموماً في منتصف الدورة).
- بعد الإباضة يتطور الجريب المفتوح (الممزق) إلى بنية تسمى الجسم الأصفر الذي يفرز (يطلق) هرمونات البروجسترون والأستروجين. يساعد البروجسترون في تحضير بطانة الرحم وهذه البطانة هي المكان الذي تستقر فيه البويضة المخصبة لكي تنمو إذا لم يتم الحمل أثناء الدورة فهذه البطانة هي ما يتم طرحه أثناء الدورة الشهرية.

في العادة يحدث الإخصاب بعد حوالي أسبوعين من آخر دورة شهرية عندما تخترق الحيوانات المنوية البويضة فيحدث تغيرات في الغلاف البروتيني للبويضة لمنع الحيوانات المنوية الأخرى من الدخول.

في لحظة الإخصاب يكتمل التركيب الجيني للطفل بما في ذلك جنسه يعتمد جنس الطفل على نوعية الحيوانات المنوية التي تخصب البويضة في لحظة الحمل.

بشكل عام للنساء مزيج وراثي من XX وللرجال XY حيث تزود النساء كل بويضة بـ X بينما يوفر الحيوان المنوي إما X أو Y، بالتالي إذا كانت البويضة المخصبة والحيوانات المنوية عبارة عن مزيج من X و Y فالجنين ذكر أما إذا كانت XX فالجنين أنثى.



على الرغم من التفكير في أن نمو الطفل على أنه مرحلة تبدأ خلال فترة الرضاعة إلا فترة ما قبل الولادة تعتبر أيضاً جزءاً مهماً من عملية النمو، ويعتبر النمو قبل الولادة زمن التغيير الملحوظ

الذي يساعد على تمهيد الطريق للنمو النفسي في المستقبل. يتطور الدماغ على مدار فترة ما قبل الولادة لكنه سيستمر في المرور بمزيد من التغييرات خلال السنوات الأولى من الطفولة. تحدث عملية النمو قبل الولادة في ثلاث مراحل رئيسية، حيث يُعرف الأسبوعان الأولان بعد الحمل بالمرحلة الإنتاشية germinal، بينما يُعرف الأسبوع الثالث حتى الأسبوع الثامن بالفترة المضغية embryonic وتعرف الفترة من الأسبوع التاسع حتى الولادة باسم فترة الجنينية fetal.

## المرحلة الإنتاشية

تبدأ المرحلة الإنتاشية عند الحمل عندما يتحد الحيوان المنوي وخلية البويضة في إحدى قناتي فالوب تسمى البويضة الملقحة باللاقحة (الزيجوت).

بعد ساعات قليلة من الحمل تبدأ البويضة الملقحة أحادية الخلية في القيام برحلة عبر قناة فالوب إلى الرحم.

يبدأ انقسام الخلايا بعد حوالي 24 إلى 36 ساعة من الحمل من خلال عملية الانقسام الفتيل تنقسم البويضة الملقحة أولاً إلى خليتين ثم إلى أربع وثمانية وستة عشر وهكذا. هناك عدد كبير من الملقحات لا تتقدم أبداً بعد هذا الجزء المبكر من انقسام الخلية مع بقاء ما يصل إلى نصف عدد الملقحات على قيد الحياة أقل من أسبوعين.

بمجرد الوصول إلى نقطة الثمانية خلايا تبدأ الخلايا في التمايز واكتساب خصائص معينة التي ستحدد نوع الخلايا التي ستصبح في النهاية ومع تكاثر الخلايا ستفصل أيضاً إلى كتلتين مميزتين: الخلايا الخارجية ستصبح في النهاية المشيمة، بينما تشكل الخلايا الداخلية الجنين.

يستمر الانقسام الخلوي بمعدل سريع خلال الرحلة التي تستغرق أسبوعاً تقريباً من قناة فالوب إلى جدار الرحم وتتطور الخلايا إلى ما يعرف باسم الكيسة الأرومية. حيث تتكون الكيسة الأرومية من ثلاث طبقات تتطور كل منها إلى هياكل مختلفة في الجسم:



• الأديم الظاهر: الجلد والجهاز العصبي

• الأديم الباطن: الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي

• الأديم المتوسط: أنظمة العضلات والهيكل العظمي

أخيراً تصل الكيسة الأرومية إلى الرحم وتلتصق بجدار الرحم وهي عملية تُعرف باسم الانغراس حيث يحدث الانغراس عندما تستقر الخلايا في بطانة الرحم وتمزق الأوعية الدموية الدقيقة ستوفر الشبكة الضامة للأوعية الدموية والأغشية التي تتشكل فيما بينها غذاء للطفل النامي للأشهر التسعة المقبلة.

يقدر الباحثون أن حوالي 60% من جميع عمليات الانغراس الطبيعية لا تزرع بشكل صحيح في الرحم مما يؤدي إلى انتهاء الحياة الجديدة قبل أن تدرك الأم أنها حامل.

عندما تنجح عملية الانغراس توقف التغيرات الهرمونية الدورة الشهرية الطبيعية وتسبب مجموعة كاملة من التغيرات الجسدية. بالنسبة لبعض الأشخاص قد تصبح الأنشطة التي كانوا يستمتعون بها سابقاً مثل التدخين وشرب الكحول أو القهوة أقل استساغة وربما تكون جزءاً من طريقة الطبيعة لحماية الحياة المتنامية بداخلهم.

### المرحلة المضغية

في هذه المرحلة تُعرف كتلة الخلايا الآن باسم الجنين. يمثل بداية الأسبوع الثالث بعد الحمل بداية الفترة الجنينية وهي الفترة التي تصبح فيها كتلة الخلايا مميزة كإنسان حيث تلعب المرحلة الجنينية دوراً مهماً في نمو الدماغ.

بعد حوالي أربعة أسابيع من الحمل يتشكل الأنبوب العصبي الذي سيتطور لاحقاً إلى الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك النخاع الشوكي والدماغ. يبدأ الأنبوب العصبي في التكون مع

منطقة تعرف باسم الصفيحة العصبية وأول علامات تطور الأنبوب العصبي هي ظهور حافتين تتشكلان على طول كل جانب من جوانب الصفيحة العصبية.

خلال الأيام القليلة المقبلة تتشكل المزيد من النتوءات وتتطوي إلى الداخل حتى يتم تكوين أنبوب مجوف وبمجرد أن يتشكل هذا الأنبوب بالكامل تبدأ الخلايا في التكون بالقرب من المركز ويبدأ الأنبوب في الانغلاق وتتشكل حويصلات الدماغ حيث ستتطور هذه الحويصلات في النهاية إلى أجزاء من الدماغ بما في ذلك هياكل الدماغ الأمامي والدماغ المتوسط والدماغ المؤخر.

في الأسبوع الرابع تقريباً يبدأ الرأس في التكون يتبعه بسرعة العينان والأنف والأذنان والفم ويبدأ الوعاء الدموي الذي سيصبح القلب في النبض خلال الأسبوع الخامس وتظهر البراعم التي ستشكل الذراعين والساقين.

بحلول الأسبوع الثامن من التطور يكون للجنين جميع الأعضاء والأجزاء الأساسية باستثناء الأعضاء التناسلية وخلال هذه المرحلة يزن الجنين جراماً واحداً فقط ويبلغ طوله حوالي بوصة واحدة.

بحلول نهاية الفترة الجنينية يكون قد اكتمل إنشاء الهياكل الأساسية للدماغ والجهاز العصبي

المركزي وفي هذه المرحلة يتم أيضاً تحديد الهيكل الأساسي للجهاز العصبي المحيطي.

يبدأ إنتاج الخلايا العصبية أو خلايا الدماغ في حوالي اليوم 42 بعد الحمل ويكتمل في الغالب في وقت ما في منتصف الحمل.

عندما تتشكل الخلايا العصبية فإنها تهاجر إلى مناطق مختلفة من الدماغ وبمجرد وصولهم إلى الموقع الصحيح يبدأون في تكوين اتصالات مع الخلايا العصبية الأخرى وإنشاء شبكات عصبية بدائية.

## المرحلة الجنينية

بمجرد اكتمال تمايز الخلايا يدخل الجنين المرحلة التالية ويصبح معروفاً باسم الجنين وتشير فترة ما قبل الولادة إلى تغييرات أكثر أهمية في الدماغ حيث تبدأ فترة التطور هذه خلال الأسبوع التاسع وتستمر حتى الولادة وتتميز هذه المرحلة بالتغيير والنمو المذهلين.

تستمر أنظمة وهياكل الجسم المبكرة التي تم إنشاؤها في المرحلة الجنينية في التطور حيث يتطور الأنبوب العصبي إلى الدماغ والنخاع الشوكي وتستمر الخلايا العصبية في التكون وبمجرد تشكل هذه الخلايا العصبية تبدأ في الهجرة إلى مواقعها الصحيحة كما تبدأ المشابك أو الروابط بين الخلايا العصبية في التطور.

بين الأسبوعين التاسع والثاني عشر من الحمل (على أقرب تقدير) تبدأ ردود الفعل في الظهور حيث يبدأ الجنين بعمل حركات انعكاسية بذراعيه وساقيه.

خلال الشهر الثالث من الحمل تبدأ الأعضاء التناسلية في التمايز وبحلول نهاية الشهر ستكون جميع أجزاء الجسم وخلال هذه المرحلة يزن الجنين حوالي ثلاث أونصات ويستمر الجنين في النمو من حيث الوزن والطول على الرغم من أن غالبية النمو البدني يحدث في المراحل المتأخرة من الحمل.

تشير نهاية الشهر الثالث أيضاً إلى نهاية الثلث الأول من الحمل وخلال الثلث الثاني من الحمل أو الأشهر من أربعة إلى ستة أشهر تزداد قوة ضربات القلب وتتطور أنظمة الجسم الأخرى بشكل أكبر حيث تتشكل الأظافر والشعر والرموش والأظافر ولعل أكثر ما يلفت الانتباه هو أن حجم الجنين يزيد بنحو ستة أضعاف.

خلال هذه المرحلة المهمة من فترة ما قبل الولادة يصبح الدماغ والجهاز العصبي المركزي أيضاً أكثر استجابة (حوالي 28 أسبوعاً) حيث يبدأ الدماغ بالنضوج بشكل أسرع مع نشاط يشبه إلى حد كبير نشاط المولود النائم.

خلال الفترة من سبعة أشهر حتى الولادة يستمر الجنين في النمو ويزداد الوزن والاستعداد للحياة خارج الرحم وتبدأ الرئتان في التمدد والانقباض وإعداد العضلات للتنفس.

بينما يتبع التطور عادةً هذا النمط الطبيعي إلا أن هناك أوقاتاً تحدث فيها مشاكل في النمو قبل الولادة كما يمكن أن يكون للمرض وسوء التغذية والتأثيرات الأخرى السابقة للولادة تأثير قوي على كيفية تطور الدماغ خلال هذه الفترة الحرجة.

في النهاية لا ينتهي نمو الدماغ عند الولادة حيث يحدث قدر كبير من النمو للدماغ بعد الولادة بما في ذلك التغيير في الحجم مع تغيير الهيكل حيث يتضاعف حجم الدماغ أربع مرات بين الولادة ومرحلة ما قبل المدرسة عندما يتعلم الأطفال ويصبح لديهم تجارب جديدة حيث يتم تقوية بعض الشبكات في الدماغ كما يتم تقوية الروابط الأخرى.

## الحالات الخلقية غير السوية

يموت ما يقدر بـ 303000 من المواليد حديثاً في غضون 4 أسابيع من مولدهم سنوياً على نطاق العالم نتيجة حالات غير سوية خلقية، حيث يمكن للحالات غير السوية الخلقية أن تسهم في حدوث إعاقة على الأمد الطويل، بما قد يؤثر تأثيراً بالغاً على الأفراد والأسر ونظم الرعاية الصحية والمجتمعات.

تشمل الحالات غير السوية الخلقية الوخيمة الأكثر شيوعاً عيوب القلب، وعيوب الأنبوب العصبي، ومتلازمة داون؛ ورغم أن الحالات غير السوية الخلقية قد تنتج عن واحد أو أكثر من العوامل الجينية أو المعدية أو التغذوية أو البيئية، يصعب في أغلب الأحيان تحديد أسبابها بدقة.

بعض الحالات غير السويّة الخلقية يمكن الوقاية منها، ويعدّ التطعيم، وتناول القدر الكافي من حمض الفوليك أو اليود عبر إغناء الأغذية الأساسية أو تكملتها غذائياً، والرعاية الملائمة قبل الولادة، مجرد ثلاثة أمثلة لأساليب الوقاية.

وتعدّ الحالات غير السويّة الخلقية من الأسباب المهمّة لوفاة الرضع والوفاة في سنّ الطفولة وحدوث اعتلالات مزمنة وحالات إعاقة، وقد وافقت الدول الأعضاء، من خلال القرار الصادر عن جمعية الصحة العالمية الثالثة والستين (2010) بشأن العيوب الولادية، على تعزيز الوقاية الأوليّة وتحسين صحة الأطفال المصابين بحالات غير سويّة خلقية عن طريق:

- إنشاء نظم للتسجيل والترصد وتعزيزها
- تطوير الخبرات وبناء القدرات
- تعزيز البحوث والدراسات الخاصة بعلم أسباب الأمراض والتشخيص والوقاية
- تشجيع التعاون الدولي.

باختصار تُعرّف الحالات غير السويّة الخلقية أيضاً باسم العيوب الولادية، أو الاضطرابات الخلقية، أو التشوهات الخلقية. ويمكن تعريف الحالات غير السويّة الخلقية بأنها حالات غير سويّة هيكلية أو وظيفية (كالاضطرابات الاستقلابية على سبيل المثال) تحدث للجنين داخل الرحم ويمكن تحديدها قبل الولادة، أو عند المولد، أو ربما لا تُكتشف أحياناً إلا في مرحلة لاحقة من فترة الطفولة، مثل عيوب السمع؛ وبعبارة بسيطة، فإن لفظ "خلقية" يشير إلى الوجود عند المولد أو قبله.

### الأسباب وعوامل الخطورة

تضطلع الجينات بدور مهم في كثير من الحالات غير السويّة الخلقية. وقد يحدث ذلك عبر جينات موروثية ترمز إلى حالة غير سويّة، أو ينتج عن تغييرات مفاجئة في الجينات تُعرّف بالطفرات الوراثية.

كما تعرّز قرابة الدم (عندما يكون الوالدان على صلة قرابة بالدم) انتشار حالات غير سويّة خلقية جينية نادرة، وتزيد بحوالي الضعف من خطر الوفاة في الفترة التالية للولادة وفي سنّ الطفولة والإصابة بإعاقات ذهنية وحالات غير سويّة أخرى؛ وتنتشر لدى بعض الجماعات العرقية (مثل اليهود الأشكينايز أو الفنلنديين) بمعدل مرتفع نسبياً طفرات جينية نادرة مثل التليّف الكيسي والناعور .C

### العوامل الاجتماعية-الاقتصادية والديمغرافية

قد يكون انخفاض الدخل أحد المحدّات غير المباشرة للحالات غير السويّة الخلقية، حيث يتواتر حدوثها بنسبة أعلى في أوساط الأسر والبلدان التي تعاني من ضيق الموارد. وتشير التقديرات إلى أن نحو 94% من الحالات غير السويّة الخلقية الوخيمة تحدث في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط. وتتصل هذه الخطورة المرتفعة، كأحد المحدّات غير المباشرة، باحتمال عدم إتاحة القدر الكافي من الأطعمة المغذية للنساء الحوامل، والتعرّض الزائد لبعض العناصر أو العوامل مثل التلوّث والكحول، أو ضعف إتاحة الرعاية الصحية والفحص. وثمة عوامل ترتبط غالباً بانخفاض الدخل قد تستحثّ أو تعرّز حدوث نموّ شاذ قبل الولادة.

كما يمثّل عمر الأم أحد عوامل الخطورة فيما يخصّ النموّ الشاذ للأجنة داخل الرحم. فتقدّم عمر الأم يزيد مخاطر التشوّهات الصبغوية، بما فيها متلازمة داون.

### العوامل البيئية

قد يؤدّي تعرّض الأم لأنواع معينة من مبيدات الآفات وغيرها من المواد الكيميائية، فضلاً عن بعض أنواع الأدوية والكحول والتبغ والإشعاعات أثناء الحمل، إلى زيادة مخاطر إصابة الجنين أو الوليد بحالات غير سويّة خلقية. كما قد يكون العمل أو الإقامة على مقربة من، أو داخل، مواقع

للنفايات أو مصاهر أو مناجم أحد عوامل الخطورة، لاسيما إذا تعرّضت الأم لعوامل خطورة بيئية أخرى أو لحالات نقص تغذوي.

### الأمراض المعدية

الأمراض المعدية التي تصيب الأم مثل الزهري والحصبة الألمانية هي من الأسباب الرئيسية للحالات غير السوية الخلقية في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط.

وقد أشارت التقارير مؤخراً إلى تأثير التعرض لفيروس زيكا داخل الرحم على الجنين أثناء نموه. ففي عام 2015، اكتشفت البرازيل حالات للإصابة بفيروس زيكا وزيادة مرتبطة بها مكانياً وزمنياً في حالات صغر الرأس. وبحلول عام 2016، أفادت البرازيل بأنه من بين 4180 حالة صغر رأس مشتبه بها، تم تأكيد 270 حالة، واستبعدت 462 حالة وما زالت هناك 3448 حالة قيد التقصي. وذلك مقابل 163 حالة صغر رأس في المتوسط تُسجّل سنوياً على نطاق البلد. ومن بين الحالات المؤكدة لصغر الرأس البالغة 270 حالة، تحمل 6 حالات دلائل العدوى بفيروس زيكا، مما دفع السلطات والهيئات الصحية إلى تقصي الوضع وإجراء بحوث شاملة لتأكيد وجود صلة سببية. وعقب فاشية فيروس زيكا في بوليفيا الفرنسية، أفادت السلطات الصحية بحدوث زيادة غير عادية في عدد التشوهات الخلقية لدى الأطفال المولودين ما بين آذار/مارس 2014 وأيار/مايو 2015.

### الوضع التغذوي للأمهات

يؤدي نقص الفولات لدى الأم إلى زيادة خطر إنجاب طفل مصاب بعيب في الأنبوب العصبي، بينما قد يؤثر الإفراط في تناول فيتامين "أ" على النمو الطبيعي للمضغة أو الجنين.

## تشخيص العيوب الخلقية

يمكن تشخيص العيوب الخلقية أثناء الحمل أو بعد ولادة الطفل، اعتمادًا على نوع معين من العيوب الخلقية.

### أثناء الحمل: اختبار ما قبل الولادة

#### اختبارات الفحص

اختبار الفحص هو إجراء أو اختبار يتم تنفيذه لمعرفة ما إذا كانت المرأة أو طفلها يعانيان من مشاكل معينة.

لا يوفر اختبار الفحص تشخيصًا محددًا إذ من الممكن أن يعطي اختبار الفحص أحيانًا نتيجة غير طبيعية حتى في حالة عدم وجود أي شيء مع الأم أو طفلها وفي كثير من الأحيان يمكن أن تكون نتيجة اختبار الفحص طبيعية مع ان المشكلة موجودة بالفعل.

تقوم النساء عادةً باختبارات الفحص هذه خلال فترة الحمل للتحقق من وجود عيوب خلقية أو مشاكل أخرى للمرأة أو لطفلها.

#### فحص الثلث الأول من الحمل

الفحص في الثلث الأول من الحمل عبارة عن مجموعة من الاختبارات المنجزة بين الأسبوعين 11 و13 من الحمل. يتم استخدامه للبحث عن بعض العيوب الخلقية المتعلقة بقلب الطفل أو الاضطرابات الصبغية مثل متلازمة داون.

تتضمن هذه الاجراءات فحص دم الأم والأمواج فوق الصوتية.

#### • فحص دم الأم

فحص دم بسيط، يقيس مستويات اثنين من البروتينات موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية

(human chorionic gonadotropin) HCG وبروتين البلازما (pregnancy) PAPP-A



مرتفعة أو منخفضة بشكل غير طبيعي فقد يكون هناك اضطراب في الكروموسومات لدى الطفل.

#### • الأمواج فوق الصوتية

تظهر الأمواج فوق الصوتية صورًا للطفل. تبحث الأمواج فوق الصوتية في فحص الثلث الأول من الحمل عن السوائل الزائدة خلف رقبة الطفل إذا كان هناك زيادة في السوائل الموجودة في الأمواج فوق الصوتية فقد يكون هناك اضطراب في الكروموسومات أو عيب في القلب لدى الطفل.

#### فحص الثلث الثاني من الحمل

تجرى اختبارات الفحص في الثلث الثاني من الحمل بين الأسبوعين 15 و20 من الحمل ويتم استخدامها للبحث عن عيوب خلقية معينة في الطفل.

تشمل اختبارات الفحص في الثلث الثاني من الحمل فحص مصل الأم وتقييم شامل بالأمواج فوق الصوتية للطفل بحثًا عن وجود تشوهات هيكلية (تُعرف أيضًا باسم الأمواج فوق الصوتية الشاذة).

#### • فحص مصل الأم

فحص مصل الأم هو فحص دم بسيط يستخدم لتحديد ما إذا كانت المرأة معرضة بشكل متزايد لخطر إنجاب طفل مصاب بعيوب خلقية معينة مثل عيوب الأنبوب العصبي أو الاضطرابات الصبغية مثل متلازمة داون. يُعرف أيضًا باسم الشاشة الثلاثية أو الشاشة الرباعية اعتمادًا على عدد البروتينات التي يتم قياسها في دم الأم. على سبيل المثال تقوم شاشة رباعية باختبار مستويات 4 بروتينات AFP (بروتين ألفا فيتوبروتين) و HCG و estriol و Inhibin-A. بشكل عام يتم الانتهاء من فحص مصل الأم خلال الثلث الثاني من الحمل.

## • مخطط صدى القلب للجنين

مخطط صدى القلب للجنين هو اختبار يستخدم الأمواج الصوتية لتقييم قلب الطفل بحثاً عن عيوب في القلب قبل الولادة. يمكن أن يوفر هذا الاختبار صورة أكثر تفصيلاً لقلب الطفل من الأمواج فوق الصوتية العادية أثناء الحمل. لا يمكن رؤية بعض عيوب القلب قبل الولادة حتى مع مخطط صدى القلب للجنين. إذا وجد الطبيب مشكلة في بنية قلب الطفل فقد يتم إجراء موجات فوق صوتية مفصلة للبحث عن مشاكل أخرى مع الطفل النامي.

## • شذوذ الأمواج فوق الصوتية

تظهر الأمواج فوق الصوتية صوراً للطفل ويكتمل هذا الاختبار عادة في حوالي 18 إلى 20 أسبوعاً من الحمل. يتم استخدام الأمواج فوق الصوتية للتحقق من حجم الطفل والبحث عن العيوب الخلقية أو غيرها من المشاكل مع الطفل.

## الاختبارات التشخيصية

إذا كانت نتيجة اختبار الفحص غير طبيعية فعادة ما يقدم الأطباء المزيد من الاختبارات التشخيصية لتحديد ما إذا كانت العيوب الخلقية أو غيرها من المشاكل المحتملة مع الطفل موجودة. يتم تقديم هذه الاختبارات التشخيصية أيضاً للنساء ذوات حالات الحمل عالية الخطورة والتي قد تشمل النساء اللاتي يبلغن من العمر 35 عاماً أو أكبر أو النساء اللاتي تعرضن لحمل سابق مصاب بعيب خلقي أو النساء المصابات بأمراض مزمنة مثل الذئبة أو ارتفاع ضغط الدم أو السكري أو الصرع أو النساء اللواتي يستخدمن أدوية معينة.

## الأمواج فوق الصوتية عالية الدقة

تظهر الأمواج فوق الصوتية صوراً للطفل وتستخدم هذه الأمواج فوق الصوتية والمعروفة أيضاً بالأمواج فوق الصوتية من المستوى الثاني للبحث بمزيد من التفاصيل والدقة عن العيوب الخلقية

المحتملة أو غيرها من المشاكل التي يعاني منها الطفل والتي تم اقتراحها في اختبارات الفحص السابقة ويكتمل عادة بين الأسبوعين 18 و 22 من الحمل.

### عينات الزغابة المشيمية

CVS هو اختبار يقوم فيه الطبيب بأخذ قطعة صغيرة من المشيمة تسمى الزغابة المشيمية والتي يتم اختبارها بعد ذلك للتحقق من الاضطرابات الصبغية أو الجينية لدى الطفل بشكل عام يتم تقديم اختبار CVS للنساء اللاتي حصلن على نتيجة غير طبيعية في اختبار الفحص في الثلث الأول من الحمل أو للنساء اللاتي قد يكونن أكثر عرضة لخطر الإصابة و يكتمل بين 10 و 12 أسبوعًا من الحمل أي قبل بزل السلى.

### فحص السائل الأمنيوسي (بزل السلى)

بزل السلى هو اختبار حيث يجمع الطبيب كمية صغيرة من السائل الأمنيوسي من المنطقة المحيطة بالطفل ثم يتم اختبار السائل لقياس مستويات بروتين الطفل مما قد يشير إلى بعض العيوب الخلقية ويمكن اختبار الخلايا الموجودة في السائل الأمنيوسي بحثًا عن الاضطرابات الصبغية مثل متلازمة داون والمشكلات الوراثية مثل التليف الكيسي أو مرض تاي ساكس.

بشكل عام يتم تقديم بزل السلى للنساء اللاتي حصلن على نتيجة غير طبيعية في اختبار الفحص أو للنساء اللاتي قد يكونن أكثر عرضة للإصابة. يكتمل بين 15 و 18 أسبوعًا من الحمل.

فيما يلي بعض البروتينات التي يُجرى لها اختبار بزل السلى:

### • AFP

يرمز AFP إلى alpha-fetoprotein وهو بروتين ينتجه الطفل قد يعني المستوى المرتفع من

الـ AFP في السائل الأمنيوسي أن الطفل يعاني من عيب يشير إلى فتحة في النسيج مثل عيب

الأنبوب العصبي (انعدام الدماغ أو السنسنة المشقوقة) أو عيب في جدار الجسم مثل القيلة

السرية أو انشقاق المعدة.

يرمز ACHE إلى acetylcholinesterase وهو إنزيم ينتجه الطفل ويمكن أن ينتقل هذا الإنزيم من الطفل إلى السائل المحيط بالطفل إذا كانت هناك فتحة في الأنبوب العصبي.

### بعد ولادة الطفل

قد لا يتم تشخيص بعض العيوب الخلقية إلا بعد ولادة الطفل ففي بعض الأحيان يُلاحظ العيب الخلقى فور الولادة أما بالنسبة للعيوب الخلقية الأخرى بما في ذلك بعض عيوب القلب قد لا يتم تشخيص العيب الخلقى إلا في وقت لاحق من الحياة.

عندما تكون هناك مشكلة صحية مع طفل قد يبحث الطبيب عن العيوب الخلقية عن طريق أخذ التاريخ الطبي والعائلي وإجراء فحص بدني وفي بعض الأحيان التوصية بإجراء مزيد من الاختبارات وإذا تعذر إجراء التشخيص بعد الفحص فقد يحيل الطبيب الطفل إلى أخصائي في العيوب الخلقية والوراثة.

أخصائي علم الوراثة الإكلينيكي هو طبيب تلقى تدريباً خاصاً لتقييم المرضى الذين قد يعانون من حالات وراثية أو عيوب خلقية حتى إذا ذهب الطفل إلى أخصائي فقد لا يتم الوصول إلى التشخيص الدقيق.

## أمراض الحمل والمشيمة

### الولادة المبكرة أو الولادة السريعة

تُعرف الولادة المبكرة بأنها الولادة بين الأسابيع 20 و37 من الحمل، وتشكل واحدة من أخطر المشاكل وأكثرها تكلفة في ممارسة التوليد، وعلى الرغم من أن الولادة المبكرة تحدث عادةً في نسبة قليلة (6% إلى 15%) من حالات الحمل بالاعتماد على الخصائص الجغرافية والديموغرافية، إلا أنها تعتبر مسؤولة عن 75% من الوفيات في الفترة المحيطة بالولادة وأكثر من 50% من حالات المراضة طويلة الأمد. يُعرّف المخاض السابق لأوانه بأنه تقلصات رحمية منتظمة تترافق بتغيير في اتساع عنق الرحم أو تلاشيه (ترققه) effacement أو كليهما، ويسبق حوالي 50% من الولادات المبكرة. يمكن تقسيم الولادات المبكرة سريريًا إلى:

- (1) ولادة مبكرة عفوية كالولادة التي يسبقها المخاض المبكر، تمزق الأغشية السابق لأوانه، و/أو عدم كفاءة عنق الرحم؛
- (2) الحالات الناتجة عن المخاض المحرض من قبل طبيب التوليد نتيجة لاضطراب جنيني أو أمومي خطر.

تمثل الولادات المبكرة العفوية حوالي ثلثي الولادات المبكرة، ويمكن أيضاً تقسيم الولادة المبكرة إلى عدة فئات بناءً على عمر الحمل، وبشكل عام يجب على أخصائي الأمراض فحص جميع مشيمات الولادة المبكرة. بالنسبة للولادة المبكرة التلقائية تلاحظ النتائج التشخيصية التي تتوافق مع المسار السريري ولكن ليس دائماً، ويعد فحص المشيمة في الولادة المبكرة المحرّضة أمراً مهماً لتوثيق الموجودات المشيمية التي ربما تكون قد ساهمت أو نتجت عن الاضطراب السريري الأساسي الذي استلزم التحريض.

من المحتمل أن ترتبط إِمراضية الولادة المبكرة بشكل وثيق بإمراضية المخاض المبكر، لكن لم يتم فهم أي منهما بشكل كامل في الوقت الحاضر. يُعتقد حالياً أن غالبية الولادات المبكرة العفوية تُعزى إلى أربعة مسارات متميزة: (1) إجهاد الأم أو الجنين، (2) التمدد المفرط لعنق الرحم، (3) النزف الساقطي decidual hemorrhage، و(4) العدوى أو استجابة مبالغ فيها لميكروبات الجهاز التناسلي. في المقابل اقترح أن المخاض قبل الأوان يمثل متلازمة توليدية ذات مسببات متعددة محتملة (مثل الالتهاب/العدوى ونقص تروية وفرط انتفاخ الرحم) والعوامل المؤهبة كاضطرابات ارتفاع ضغط الدم لدى الأمهات، تقييد نمو الجنين واختبارات الجنين غير المطمئنة. تعد هذه العوامل المؤهبة أيضاً من بين الاستطبابات الأكثر شيوعاً لتحريض المخاض المبكر. تشمل الاستطبابات الشائعة الأخرى للانقطاع العفوي أو المرض السابق لأوانه الاستسقاء السلوي، نقص السائل السلوي، وجراحة البطن للأم في الثلث الثاني والثالث من الحمل، الاضطرابات الطبية الأمومية، تدخين السجائر، تعاطي الكوكايين، الاستئصال المخروطي conization السابق لعنق الرحم والنشوهات الرحمية. كثيراً ما ترتبط العدوى داخل الرحم بالولادة المبكرة، وتتراوح المعدلات المُبلغ عنها من 25% إلى 40%. تتأثر احتمالية الإصابة بالتهاب المشيمة والسلى أيضاً بالحالة السريرية حيث تبلغ نسبة الخطر 31% تقريباً في الولادة المبكرة مجهولة السبب، 42% بعد تمزق الأغشية السابق لأوانه، و81% في الولادة المبكرة بسبب عدم كفاءة عنق الرحم. يرتبط وجود الخلايا الالتهابية المزمنة في الصفيحة القاعدية (مثل التهاب الخلايا البلازمية الساقطي) بالولادة المبكرة، وبالتالي قد يؤدي دوراً في بدء الولادة، ويبدو أن التفاعل الالتهابي الساقطي يعد البادئ المهم للولادة. يعتبر النزف المهبلي الناجم عن انفصال المشيمة أو المشيمة المنزاحة عرض شائع آخر يرتبط بخطر كبير للولادة المبكرة، ويحدث في 10% من الحالات.

## التهاب المشيمة والسلى الحاد

### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتبر التهاب المشيمة والسلى التشخيص النسيجي الأكثر شيوعاً الذي يتم تشخيصه للمشيمات المرسله للتقييم المرضي، وتمثل الولادات المبكرة غالبية الحالات وينخفض الانتشار مع تقدم عمر الحمل. تُظهر جميع الولادات المبكرة العفوية تقريباً في الأسبوع 21 إلى 24 من الحمل موجودات نسيجية لالتهاب المشيمة والسلى، في تظهر فقط في 5% إلى 10% من الحالات في الأسابيع 35 إلى 36 من الحمل. بشكل عام يبلغ عن التهاب المشيمة والسلى الحاد في 21% إلى 24% من المشيمات الناضجة وما يصل إلى 67% من مشيمات الولادة المبكرة. كذلك تحدث العديد من المضاعفات المرتبطة حيث تعتمد تردداتها أيضاً على عمر الحمل وتشمل تعفن الدموي للأم أو الجنين، التمزق المبكر للغشاء، الولادة المبكرة، والنتائج التطورية العصبية الضارة طويلة الأمد. يمكن أن تحدث العدوى داخل الرحم عن أربعة طرق رئيسية يعتبر أولها الأكثر شيوعاً إلى حد بعيد: (1) الصعود من عنق الرحم، المهبل والعجان (وتسمى أيضاً متلازمة عدوى السائل الأمنيوسي)؛ (2) الانتشار الدموي من الأم إلى الجنين؛ (3) تحريض علاجي المنشأ نتيجة استخدام التقنيات الباضعة و(4) انتشار رجعي عبر قناتي فالوب.

### الفيزيولوجيا المرضية

يتم في كل حالة من هذه الحالات استجابةً لاكتشاف الجهاز المناعي الفطري للأم للكائنات الحية الدقيقة إطلاق الكيموكينات والسيتوكينات الالتهابية (على سبيل المثال الإنترلوكين 8، الإنترلوكين  $\beta 1$ ، عامل نخر الورم)؛ ويساهم الالتهاب الإضافي للأم كإنزيمات المفككة للمصفوفة matrix-degrading enzymes، في التمدد التدريجي لعنق الرحم

وتمزق الغشاء في نهاية المطاف؛ كذلك تحفز بروتاغلاندينات الكريات البيض تقلصات الرحم ويبدأ المخاض.

لغاية وقت قريب فقط كان يُعتقد أن الجنين ينشأ في بيئة معقمة بشكل أساسي وعندما تحدث عدوى داخل الرحم فغالباً ما يكون نتيجة لعدوى صاعدة من عنق الرحم و/أو المهبل و/أو العجان. أظهرت الدراسات الحديثة وجود ميكروبيوم فريد من نوعه منخفض الكتلة الحيوية في المشيمة البشرية، علاوة على ذلك كشفت التحاليل التصنيفية عن ارتباط ميكروبيوم المشيمة بالولادة المبكرة. تشكك هذه الدراسات على الأقل في الاعتقاد الراسخ بأن غالبية الالتهابات داخل الرحم ناتجة عن عدوى صاعدة، إلا أن دور الميكروبيوم المشيمي في الولادة المبكرة، بالإضافة إلى الحالات الالتهابية الأخرى، يتطلب دراسة مستقبلية لأن العديد من الأسئلة لا تزال بحاجة إلى الإجابة.

يمكن إثبات وجود الكائنات الحية الدقيقة بتقنية الزرع التقليدية في أقل من نصف الولادات المبكرة، وحققت التقنيات الميكروبيولوجية الجزيئية الحديثة مثل تفاعل البلمرة المتسلسل PCR (polymerase chain reaction) من معدل الكشف خاصة في مزارع السائل الأمنيوسي السلبية. تشمل الكائنات الحية الأكثر شيوعاً الموجودة في التجويف الأمنيوسي أنواع *Mycoplasma* التناسلية ولا سيما *Ureaplasma urealyticum*، تليها *Mycoplasma hominis*، *Streptococcus agalactiae*، *Escherichia coli*، أنواع *Fusobacterium* و *Gardnerella vaginalis*؛ بالإضافة لما سبق قد تسبب المبيضات البيضاء والفطريات الأخرى أحياناً عدوى حادة في السائل الأمنيوسي.

### التقييم السريري

قد يكون التشخيص السريري لـ "التهاب المشيمة والسلى الحاد" عند النساء في المخاض السابق لأوانه صعباً بسبب التظاهر والاستخدام المتغيرين أو غير المتسقين للمصطلحات ومعايير التشخيص السريري، ولقد أقرت نتائج ورشة العمل الأخيرة التي ركزت جزئياً على تقييم النساء



المصابات بالتهاب المشيمة والسلى السريري بأن هذا المصطلح يطبق سريرياً على مجموعة غير متجانسة من الحالات الخمجية والالتهابية، لذلك يوصى باستخدام مصطلح "التهاب داخل الرحم أو عدوى أو كليهما". علاوة على ذلك يوصى في حالة حمى الأم (< 39 درجة مئوية أو 102.2 درجة فهرنهايت في مناسبة واحدة أو < 38 درجة مئوية أو 100.4 درجة فهرنهايت في مناسبتين على الأقل لـ 30 دقيقة على حدة) مع غياب الأعراض الأخرى باستخدام مصطلح الحمى الأموية المعزولة. يوصى بتشخيص الالتهاب أو العدوى داخل الرحم أو كليهما عند وجود حمى الأمومية بالإضافة إلى واحد أو أكثر مما يلي: تسرع القلب الجنيني (< 160 نبضة/دقيقة لمدة < 10 دقائق)، ارتفاع تعداد الكريات البيضاء (white blood cell) WBC عند الأم (< 15000)، سائل قبيحي من عنق الرحم، أو توافق نتائج السائل الأمنيوسي البيوكيميائي أو الميكروبيولوجي مع الغزو الجرثومي للتجفيف الأمنيوسي.

## عدم كفاءة عنق الرحم

### الخلفية التاريخية/السريرية

تعد عدم كفاءة عنق الرحم مصطلحاً تشخيصياً سريرياً مرادفاً لقصور عنق الرحم وتعرف تقليدياً على أنها الفقدان المتكرر للحمل في الثلث الثاني التالي للتوسع غير المؤلم لعنق الرحم، ويعزى ذلك إلى عدم قدرة عنق الرحم على الاحتفاظ بالحمل. يمكن أن تنجم عدم كفاءة عنق الرحم عن إصابة رضحية سابقة لعنق الرحم مرتبطة بعملية ولادة سابقة أو جراحة سابقة (على سبيل المثال الاستئصال المخروطي لعنق الرحم)، تشوهات الرحم الخلقية كالناتجة عن التعرض لـ DES (diethylstilbestrol)، أو الأعواز في كولاجين وإيلاستين عنق الرحم. يُقدَّر حدوث قصور عنق الرحم بنسبة 1% من جميع حالات الحمل وما يصل إلى 20% من حالات فقد الحمل التلقائي في منتصف الثلث الثاني من الحمل. بشكل عام تصنف عدم كفاءة عنق الرحم في سلسلة متصلة،

حيث قد تؤثر التدرجات في طول عنق الرحم على المخاطر، وقد فحصت الدراسات الحديثة طول عنق الرحم كأداة فحص باستخدام الأمواج فوق الصوتية عبر المهبل مما يدل على زيادة تدريجية في المخاطر كدالة لنقص طول عنق الرحم، مع تحديد نقطة فاصلة وفقاً لعمر الحمل. يبلغ عمر الحمل المثالي للفحص بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل 16 إلى 24 أسبوع، ويتراوح طول عنق الرحم المبلغ عنه من 1.5 إلى 5 سم. لا يعتبر اختبار الفحص هذا مفيداً بعد 28 أسبوع من الحمل عندما يحدث التقصير الفيزيولوجي لعنق الرحم.

### الفيزيولوجيا المرضية

يلعب عنق الرحم دوراً مهماً في حماية البيئة داخل الرحم، وقبل الولادة يكون عنق الرحم مشدوداً حيث يتكون في الغالب من الكولاجين، بالتالي تعزز أي حالة تضعف الكولاجين تليين عنق الرحم ومرونته، مما يمهد الطريق للتوسع، وتتضمن هذه العملية العديد من الوسطاء كالبروستاغلاندينات والسيتوكينات وبالتالي فليس من المستغرب أن يظهر الالتهاب بشكل متكرر في بداية الولادة المبكرة. تحتوي قناة عنق الرحم عادة على مخاط له خصائص مضادة للبكتيريا، لكن مع توسع عنق الرحم تضعف هذه الخصائص المضادة للبكتيريا مما يزيد من خطر الإصابة بالعدوى الصاعدة ويحفز لاحقاً التوسع التدريجي لعنق الرحم، ونتيجة لذلك يصبح عنق الرحم غير مؤهل للاحتفاظ بالمحتويات داخل الرحم ويترتب على ذلك الولادة المبكرة.

### التقييم السريري

يتمثل التظاهر السريري النموذجي للولادة المبكرة المرتبطة بعدم كفاءة عنق الرحم بتوسع غير مؤلم لعنق الرحم مع بروز أو تمزق الأغشية والولادة المفاجئة، وتركز جهود الوقاية على تطويق عنق الرحم، لكن تعاني نسبة فقط من النساء اللواتي تعرضن لخسارة حمل مبكرة سابقة من الإجهاض المتكرر بغض النظر عن التدبير؛ وبالتالي كانت قيمة وضع التطويق في حالة معينة مثيرة للجدل.

علاوة على ذلك لا يمنع التطويق الولادة المبكرة بشكل كامل عند جميع النساء ذوات عنق الرحم القصير المقيّم بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل، كما لا توجد فائدة مؤكدة للتطويق الوقائي لدى النساء المعرضات لخطر منخفض أو متوسط للفقد في الثلث الثاني من الحمل بغض النظر عن طول عنق الرحم المقاس بالأمواج فوق الصوتية.

## انفصال المشيمة التهابي

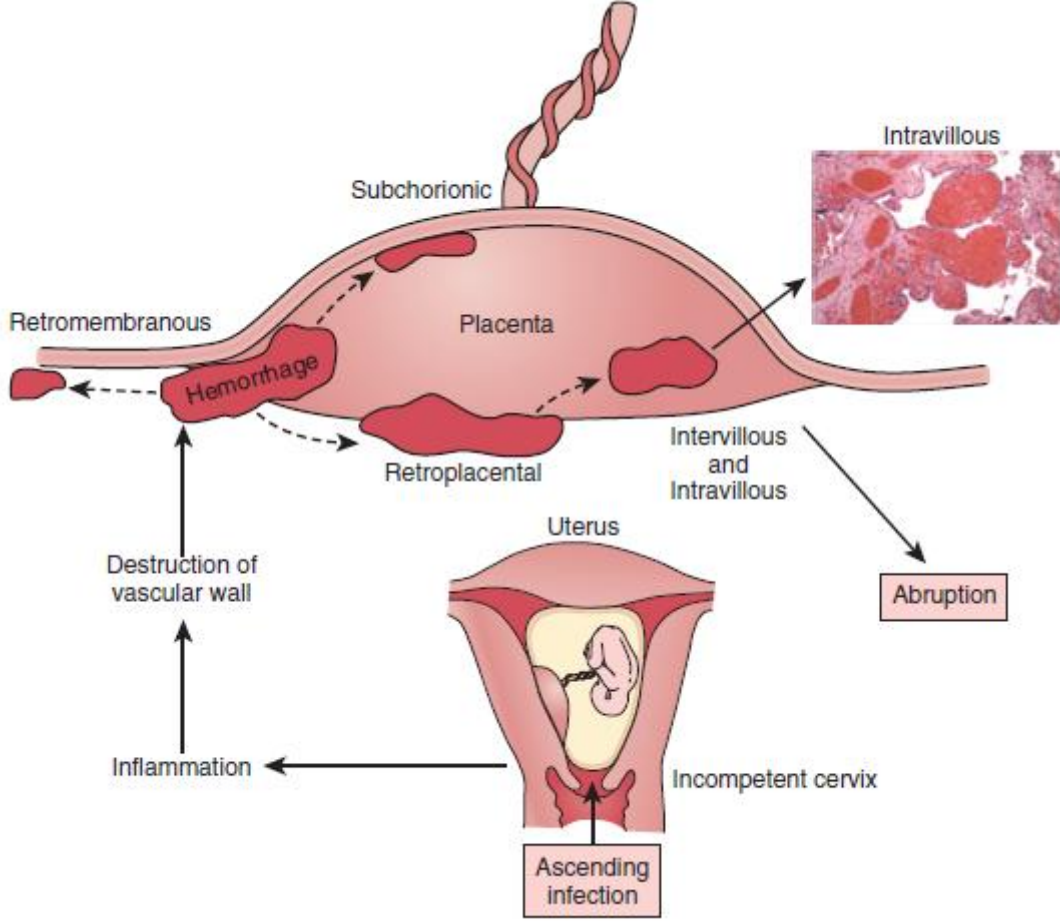
### الخلفية التاريخية/السريرية

يكون الانفصال النسيجي للمشيمة أكثر انتشاراً في المراحل المتقدمة من الالتهاب عند الأمهات (المرحلتان 2 و 3) في الثلث الثاني مقارنة بالولادات في الثلث الثالث. ينطبق مصطلح الانفصال الالتهابي على حالات النزف الأموي الناجم عن الالتهاب ويعد أكثر انتشاراً في المراحل المتقدمة من الالتهاب عند الأمهات (المرحلتان 2 و 3) في الثلث الثاني مقارنة بالولادات في الثلث الثالث. يجب التمييز بين الانفصال الالتهابي، على الأقل من الناحية المفاهيمية، عن انفصال المشيمة الكلاسيكي الناتج عن اضطرابات الأوعية الدموية للأم التي تحدث عادةً في وقت لاحق من الحمل وعن الانفصال المزمن.

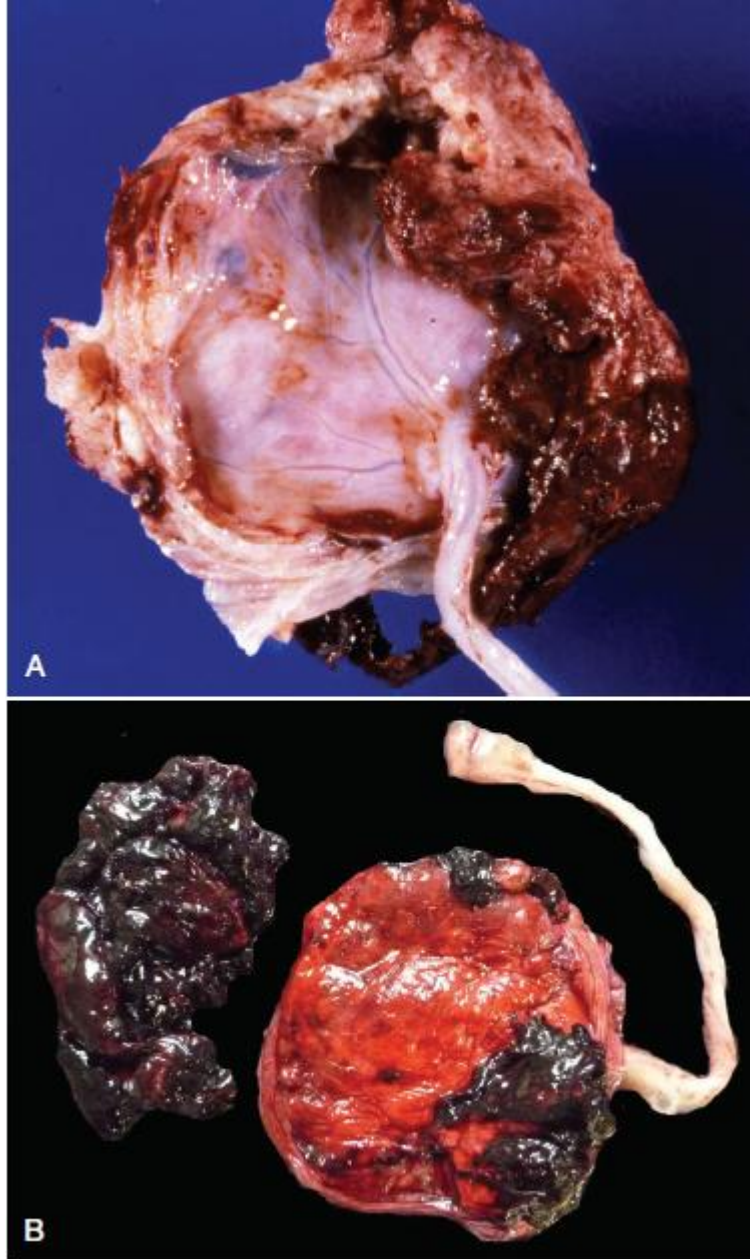
### الفيزيولوجيا المرضية

تبدأ إِمراضية الانفصال الالتهابي بتوسع عنق الرحم، الأمر يسمح للكائنات المعدية بالصعود عبر القناة البطانية لعنق الرحم وتصيب أولاً الغشاء الساقط decidua المجاور للفوهة الغائرة internal os مما يؤدي إلى التهاب الغشاء المخاطي الحاد والتهاب المشيمة والسلى، ويُعتقد أن الالتهاب الساقط يساهم بعد ذلك بالتخثر الشاذ. من الأسباب المرضية المعقولة في هذا النموذج أن إطلاق السيتوكينات المحرّضة للالتهابات من التهاب الغشاء الساقط الحاد يدمر المصفوفة خارج الخلية وجدران الأوعية الأمومية، مما يتسبب بتسرب بروتينات البلازما وعوامل التخثر إلى حول الأوعية

الدموية، فقدان سلامة الأوعية، ويؤدي في النهاية إلى حدوث نزف (الشكل 1). ينشأ النزف عادة في المنطقة الهامشية من المشيمة (الشكل 2A)، يعبر حافة المشيمة ويمتد إلى المناطق تحت وخلف المشيمة (انظر الشكل 2B).



الشكل 1. التطور التخطيطي للانفصال الالتهابي، الناتج عن التمزق المحرض بالالتهاب في الأوعية الأمومية نتيجة لعدوى صاعدة.



الشكل 2. الخصائص العيانية والمجهريّة للانفصال الالتهابي في الولادة المبكرة. A، سطح جنيني معتم ونزف هامشي ملتصق. B، نزيف هامشي ملتصق/نزف خلف المشيمة ودم متخثر منفصل.

### التقييم السريري

يختلف التظاهر السريري للانفصال الالتهابي بالاعتماد على مدى العدوى والنزف، ولا يعد نزف

الحمل مؤشراً موثقاً للانفصال.

## انفصال المشيمة المزمن

### الخلفية التاريخية/السريية

ينطبق مصطلح الانفصال المزمن على حالات النزف الوريدي الأمومي الذي يؤدي إلى انفصال المشيمة المبكر الهامشي، ويرتبط الانفصال المزمن بالعديد من الحالات كقلة السائل السلوي، وفي هذه الحالة يُطلق على المعقد السريي اسم تسلسل الانفصال المزمن وقلة السائل السلوي. يحدث نزف المشيمة المزمن عادةً قبل الولادة بأيام أو أسابيع.

### التقييم السريي

يُعرف انفصال المشيمة على أنه انفصال سابق لأوانه للمشيمة، ويرتبط الانفصال التقليدي للمشيمة باضطرابات وعائية للأم نتيجة النزف الشرياني، بينما يؤدي النزف الوريدي إلى انفصال هامشي ومزمن. يتمثل التظاهر السريي الكلاسيكي بآلام في البطن، نزف مهلي حاد، ويلاحظ ضيق جنيني مع انفصال حاد كبير في الشرايين؛ بينما النقيض من ذلك فغالباً ما يتجلى الانفصال الوريدي بنزف مهلي منخفض المستوى، مستمر أو متكرر، وغالباً ما يكون ذلك بغياب علامات مرضية أخرى للأم أو الجنين.

## الولادة الجراحية أو المحرصة لاضطرابات الأم أو الجنين

### الخلفية التاريخية/السريية العامة

يمكن تصنيف تحريض المخاض على أنه اختياري أو مستطب، وقد أصبح التحريض الاختياري أكثر شيوعاً لراحة الممارس أو المريض بشكل رئيسي، وحالياً لا يبرر التحريض الاختياري الروتيني عند الأوان نظراً لارتباط المخاض المحرض بزيادة معدل الولادة القيصرية. على النقيض من ذلك يتم إجراء التحريض المستطب عندما تفوق الفوائد التي تعود على الأم أو الجنين فوائد استمرار الحمل، حتى بعد أخذ المخاطر المنسوبة إلى التحريض في الاعتبار، وقد تختلف الاستجابات من

حالات سريرية مستقرة نوعاً ما (على سبيل المثال تمزق الغشاء دون مخاض، الاشتباه بعملاقة الجنين) إلى حالات الطوارئ (كحالة الجنين غير المطمئنة). تكون النساء اللواتي يتم تحفيز المخاض عرضة لزيادة حدوث التهاب المشيمة والسلى والولادة القيصرية مقارنة مع النساء اللواتي يحدث لديهن المخاض بشكل عفوي. سواء كان التحريض اختياري أو مستطب، ترتبط الإجراءات التحريضية، المساعدة بالأوكسيتوسين، وإجراءات التوليد الجراحية (على سبيل المثال العمليات القيصرية) بزيادة خطر الإصابة بأمراض الجنين والأمهات.

## اضطرابات الأمومة

### اضطرابات ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل

#### الخلفية التاريخية/السريية العامة

يعتبر تسمم الدم أو اضطرابات ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل من الحالات الشائعة التي قد تؤدي إلى اعتلال ووفيات الأم والجنين، وبناءً على التصنيف الذي أجرته الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأطباء النساء حول ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل يوجد أربعة اضطرابات لارتفاع ضغط الدم تحدث أثناء الحمل:

(1) الانسمام الحلمي/الشنج النفاسي preeclampsia/eclampsia؛

(2) ارتفاع ضغط الدم المزمن chronic hypertension؛

(3) ارتفاع ضغط الدم المزمن المترافق مع الانسمام الحلمي chronic hypertension with

superimposed preeclampsia؛

و(4) ارتفاع ضغط الدم الحلمي gestational hypertension.

• الانسمام الحلمي/الشنج النفاسي: يُعرّف بأنه إما (1) ارتفاع ضغط الدم مع بيلة بروتينية

(300 ملغ/24 ساعة) أو (2) ارتفاع ضغط الدم بدون بيلة بروتينية ولكن مع أي مما يلي:

قلة صفيحات، ضعف وظائف الكلى، ارتفاع وظائف الكبد، وذمة رئوية، أعراض دماغية أو بصرية. يمكن تقسيم الانسمام الحلمي إلى خفيف وشديد، ويجب أن يؤخذ الشديد في الاعتبار عند وجود أي من الحالات التالية: ضغط الدم الانبساطي 110 ملم زئبق أو أكثر، ألم شرسوفي، قلة البول، ارتفاع كرياتينين المصل، قلة الصفيحات، ارتفاع إنزيمات الكبد، الوذمة الرئوية، ظهور اضطرابات دماغية أو بصرية جديدة؛ يشير الشنج النفاسي إلى بداية النوبات عند المرضى المصابين بانسمام حلمي شديد.

• ارتفاع ضغط الدم المزمن: يُعرّف بارتفاع ضغط الدم الذي (1) يسبق الحمل، (2) يشخص قبل 20 أسبوع من الحمل ولا يُعزى إلى ورم الأرومة الغاذية الحلمي، أو (3) يتم تشخيصه لأول مرة بعد 20 أسبوع من الحمل ويستمر بعد ذلك لـ 12 أسبوع بعد الولادة.

• الانسمام الحلمي المترافق مع ارتفاع ضغط الدم المزمن: يشخص عندما يكون هناك (1) بيلة بروتينية جديدة ( $\leq 300$  ملغ/24 ساعة) في حالة ارتفاع ضغط الدم المزمن أو (2) الارتفاع الحاد في البيلة البروتينية أو ضغط الدم أو نقص الصفيحات بالإضافة لارتفاع ضغط الدم المزمن وبيلة البروتين.

• ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل (المعروف سابقاً باسم "ارتفاع ضغط الدم العابر"): يشخص بضغط دم مرتفع يبلغ 90/140 ملم زئبقي أو أكثر لأول مرة أثناء الحمل، دون بيلة بروتينية، ومع استقرار ضغط الدم في الأسبوع 12 بعد الولادة.

من بين هذه الفئات الأربع يعد الانسمام الحلمي الحالة الأكثر انتشاراً، وغالباً ما يستخدم هذا المصطلح بالتبادل مع مصطلح تسمم الدم، وبشكل عام يبدأ الانسمام الحلمي عادةً بعد الأسبوع 32 من الحمل؛ لكنه يبدأ في وقت مبكر عند المرضى المصابين بالحمل العنقودي hydatidiform mole، مرض الكلى أو ارتفاع ضغط الدم الموجودين مسبقاً. تتميز بداية المرض بارتفاع ضغط



الدم والوذمة، تليها البيلة البروتينية، كما يكون الصداع والاضطرابات البصرية شائعين. ينذر الشنج النفاسي بمساهمة الجهاز العصبي المركزي حيث يكون التشنجات والغيبوبة محتملين. يمكن السيطرة على الانسمام الحلمي الخفيف من خلال الراحة في الفراش، النظام الغذائي المتوازن، خافضات ضغط الدم، لكن يعتبر تحريض المخاض والولادة العلاج النهائي الوحيد للانسمام الحلمي. تبين مؤخراً أن جرعة منخفضة من الأسبرين تمنع أكثر من نصف حالات الانسمام الحلمي بين النساء المعرضات لخطر كبير وتقلل من خطر تأخر النمو داخل الرحم والوفاة في الفترة المحيطة بالولادة وذلك في حال تم البدء فيها قبل 16 أسبوع من الحمل.

### الفيزيولوجيا المرضية

يعتبر الانسمام الحلمي عملية مرضية متعددة الأعضاء بإمراضية غير معلومة بشكل كامل، على الرغم من أن التكون غير الطبيعي للمشيمة الذي يؤدي إلى نقص التروية المشيمي يمثل عنصر حاسم وضروري. يمكن تصنيف الأسباب المحرصة المحتملة أو العوامل المساهمة إلى أربع مجموعات:

- (1) غزو غير طبيعي للأرومة الغازية لأوعية الرحم،
- (2) عدم التحمل المناعي بين أنسجة الأم والجنين،
- (3) سوء تكيف الأم مع التغيرات القلبية الوعائية أو الالتهابية للحمل الطبيعي،
- و(4) الاستعداد الوراثي.

تشير معظم المسارات الإمراضية المقترحة إلى أن التروية المشيمية الضعيفة تؤدي إلى إطلاق عوامل مختلفة تؤدي إلى علامات وأعراض لدى الأم، حيث قد يتضمن ذلك شذوذات في الأحداث ذات الصلة: غزو الأرومة الغازية وتطور التغيرات الفيزيولوجية في الأوعية المشيمية اللازمة لإرواء سرير المشيمة بشكل كافٍ. مع غزو الأوعية الدموية، تغزو الأرومة الغازية الخلوية وتعيد تشكيل

الشريانات الحلزونية الرحمية. في ظل الظروف الطبيعية يخضع غزو الأرومة الغازية للخلايا لتغييرات في النمط الظاهري، مع فقدان تعبير E-cadherin واكتساب مستقبلات بطانية معبرة: VE-cadherin، جزئي التصاق الخلايا البطانية للصفائح الدموية-1، جزئي الالتصاق البطاني الوعائي-1، والإنترغرينات  $\alpha v\beta 3$ . ترتبط هذه العيوب في تمايز الأرومة الغازية الخلوية بتحول غير كامل لأوعية الرحم ذات السعة المنخفضة والمقاومة العالية إلى أوعية ذات سعة عالية ومقاومة منخفضة ضرورية للحفاظ على حالة الحمل الطبيعية. يتمثل التأثير الصافي بانخفاض تدفق الدم ونقص تروية المشيمة، ويُعتقد أيضاً أن انخفاض التروية الرحمية يؤدي إلى التعبير عن مقبضات لأوعية المشيمية (الترموبوكسان، الأنجيوتنسين والإندوثيلين) المترافق مع تثبيط الموسعات الوعائية (البروستاغلاندين I2، البروستاغلاندين E2 وأكسيد النيتريك).

عادة ما تعتبر التغييرات الالتهابية استجابة لنقص تروية الأنسجة، حيث تطلق الكريات البيض المنشطة عدداً من السيتوكينات والإنترلوكينات التي تؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وتكوين الجذور الحرة، وتتداخل مع حالة البروستاغلاندين وتكوين أكسيد النيتريك، وتزيد الأذية البطانية.

تلقي مستقبل عامل النمو البطاني الوعائي المنحل الجائل sVEGFR-1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) الذي يرتبط بكل من بين عوامل نمو المشيمة PIGFs (placental growth factors) وعوامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGFs (vascular endothelial growth factors)، اهتماماً كبيراً في السنوات الأخيرة. عادة على المدى القريب للولادة تزداد مستويات المصلية لـ sVEGFR-1 وتتنخفض PIGF و VEGF، مما يعكس انخفاض في الفعالية الوعائية المنشأ. في حالة الانسمام الحمل يبدأ هذا التحول في وقت أبكر بكثير من المعتاد مع عواقب مرضية، حيث تفرط المشيمة المنسمة حليماً إنتاج sVEGFR-1 الذي ينتج عند إعطائه

للفئران الحوامل شذوذات جهازية وكلوية مميزة ملاحظة عند مرضى الانسمام الحلمي. يبدو أن هذا التطبيق المبكر "للمكابح" المضادة لتولد الأوعية يؤدي دوراً محورياً في تطور المرض.

يبدو أن آلية الانسمام الحلمي تشمل أيضاً جملة الـرينين أنجيوتنسين والبروستاغلاندينات، حيث تكتسب النساء الحوامل الطبيعيات مقاومة للتأثيرات المقبضة الوعائية والرافعة لضغط الدم للأنجيوتنسين، بينما تفقد النساء المصابات بالانسمام الحلمي هذه المقاومة مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. يُعتقد أن البروستاغلاندينات E المنتجة في سرير الأوعية الدموية الرحمي أثناء الحمل تتوسط المقاومة الطبيعية للنساء الحوامل للأنجيوتنسين، لكن ينخفض إنتاج البروستاغلاندينات في مشيمة النساء المصابات بالانسمام الحلمي، وبالتالي قد تكون الزيادة في فرط الحساسية للأنجيوتنسين (من سمات الانسمام الحلمي) بسبب انخفاض اصطناع البروستاغلاندينات من المشيمة للمصابات بالانسمام الحلمي. يوجد أيضاً دليل على أن إنتاج الـرينين المشيمي يزداد في حالة الانسمام الحلمي مما يوفر جزءاً إضافياً مضيقاً للأوعية. أخيراً يؤدي إقفار المشيمة إلى زيادة إنتاج المواد التخثرية وبالتزامن مع ذلك تقل مستويات مضاد الترومبين III.

تشمل الاضطرابات الأخرى التي تشترك في الأعراض السريرية والمرضية للانسمام الحلمي عائلة اضطرابات المناعة الذاتية (الذئبة الحمامية، متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات) واضطرابات النسيج الضام مثل التصلب الجلدي، انحلال الدم، ارتفاع إنزيمات الكبد ومتلازمة انخفاض الصفائح الدموية HELLP؛ وبعض حالات تقييد نمو الجنين "مجهولة السبب" التي يُفترض أنها تشترك بنفس الأمراض كالاضطرابات المعروفة، ولكن لم يتم تحديد الركيزة المرضية.

### التقييم السريري

يؤدي الانسمام الحلمي إلى تعقيد حوالي 5% من حالات الحمل ويحدث ذلك عادة في الأشهر الثلاثة الأخيرة، ويكون أكثر شيوعاً عند النساء في أول ولادة أكثر من النساء متعدّدات الولادة.

تشمل عوامل الخطر المرتبطة الأخرى عمر الأم فوق 35 عام، ارتفاع ضغط الدم المزمن، الحمل متعدد الأجنة والبدانة؛ في حالة الانسمام الخفيف قد يظهر المرضى المصابون فقط ارتفاع ضغط دم معتدل، بيلة بروتينية ووذمة؛ لكن قد تتقلب درجة البروتينية على نطاق واسع خلال فترة 24 ساعة حتى مع المرض الشديد، وبالتالي قد تفشل عينة عشوائية واحدة في إثبات البيلة البروتينية المهمة حقاً. في حالة المرض الأكثر شدة قد تظهر على المرضى علامات وأعراض انخفاض تروية الأعضاء نتيجة للتشنج الوعائي وتنشيط البطانة، وتشمل قلة الصفائح، الاضطراب البصري، ألم شرسوفي وقلة البول. قد تنتج قلة الصفائح عن انحلال الدم الوعائي المجهري الناجم عن التشنج الوعائي الشديد، أو تنشيط الصفائح الدموية وتجمعها. قد يكون الألم الشرسوفي أو في الربع العلوي الأيمن من مظاهر نقص تروية الخلايا الكبدية، النخر أو الوذمة التي تمتد كبسولة غليسون، وغالباً ما يترافق بارتفاع مستويات إنزيمات الكبد. عادة ما تختفي البيلة البروتينية وارتفاع ضغط الدم في غضون أسبوع إلى أسبوعين بعد الولادة باستثناء المرضى الذين كانت نتائجهم (أعراضهم) سابقة للحمل.

## الانفصال المبكر للمشيمة

### التقييم السريري

يشمل الاعتبارين الرئيسيين التفاضليين للنزف قبل الولادة (1) انفصال المشيمة و(2) انزياح المشيمة؛ حيث يتظاهر الانفصال المفاجئ أو المبكر للمشيمة على شكل نزف مهبلي كبير في أواخر الثلث الثاني إلى الثلث الثالث من الحمل، لكن يمكن أيضاً أن يكون الانفصال صامت سريرياً، وقد لا تشتكي المريضات من نزف مهبلي (على الرغم من أن آلام البطن والصلابة قد لا تزال موجودة). قد يحدث ما يسمى بالانفصال الخفي عند حوالي 20% من الحالات المصنفة سريرياً على أنها انفصال بعد الولادة الجنينية والمشيمية. لا يشكل النزف بسبب انفصال المشيمة

خطراً على حياة الأم ولكنه قد يهدد الجنين فقد يؤدي إلى ولادة جنين ميت في 35% من الحالات. ترجع الضائقة الجنينية التي قد تنتهي بالمرضاة المزمنة أو الوفاة، إلى نقص الأكسجة الثانوي للنزف الأمومي وأحياناً الجنيني؛ وتكون القابلية للنتيجة غير المرغوبة معززة في حالة الانفصال الخفي. تشمل المظاهر السريرية الأخرى للانفصال الولادة المبكرة، المخاض مع تقلصات الرحم مفرطة التوتر، والجلطات الكبيرة التي تنتقل مع المشيمة بعد الولادة المهبلية. توجد العديد من العوامل المؤهبة المرتبطة بانفصال المشيمة وقد تظهر على المرضى مظاهر سريرية لانسمام الحمل أو ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل، ارتفاع ضغط الدم الحلمي أو المزمن، فرط انتفاخ الرحم (الحمل المتعدد أو الاستسقاء السلوي)، تاريخ من تعاطي الكوكايين أو صدمة بطنية للأُم (على سبيل المثال السقوط غير المتوقع، حوادث السيارات). تشمل العوامل المؤهبة المتعددة المرتبطة بانفصال المشيمة ارتفاع ضغط الدم لدى الأم، الانسمام الحلمي، الانتفاخ الرحم الزائد (الحمل المتعدد أو الاستسقاء السلوي)، تعاطي الكوكايين، وصدمة البطن عند الأم (مثل السقوط غير المتوقع وحوادث السيارات).

#### الارتباطات/النتائج السريرية

على الرغم من عدم شيوعه، يبقى انفصال المشيمة سبباً مهماً لمرضاة الأمهات والوفيات في الفترة المحيطة بالولادة، وبشكل عام ترتبط مضاعفات الأمهات في المقام الأول بفقدان الدم، بما في ذلك خطر الإصابة بأمراض القلب على المدى الطويل، في حين ترتبط المضاعفات الجنينية بنقص الأكسجة بسبب سوء تروية المشيمة. تعتمد طبيعة الخطر أو المضاعفات للأُم على شدة النزف وعلى الجنين على شدة النزف مقترناً بعمر الحمل. لا يعتبر النزف بسبب انفصال المشيمة مهدداً لحياة الأم عادة ولكنه يرتبط بالحاجة إلى نقل الدم، الاستئصال الإسعافي للرحم، الاعتلال الخثاري

المنتشر داخل الأوعية والفشل الكلوي. تشمل المضاعفات الجنينية ولادة جنين ميت، وعند المواليد الأحياء، انخفاض الوزن عند الولادة، الولادة المبكرة واختناق الأطفال حديثي الولادة.

## سكري الأم وعملة الجنين

### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتبر الداء السكري DM (Diabetes mellitus) أحد المضاعفات الطبية الشائعة للحمل ويمكن تقسيمه إلى مجموعتين: (1) DM قبل الحمل أو الصريح حيث يتم إثبات الداء السكري قبل الحمل؛ و(2) DM الحلمي حيث يتم تشخيص الداء السكري لأول مرة أثناء الحمل. يمكن استناداً إلى نظام تصنيف White تصنيف الداء السكري أثناء الحمل إلى فئات من A إلى H، حيث تمثل الفئة A DM الحلمي، بينما تشير الفئات B إلى H إلى DM الصريح، وتقسّم جزئياً إلى أجزاء وفقاً لأذية الأعضاء مثل اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية أو إصابة الجملة القلبية الوعائية. يُصنف الداء السكري الحلمي GDM (Gestational diabetes mellitus) عموماً إلى فئة فرعية A1 و A2، ففي GDMA1 يبدي المرضى نتيجة غير طبيعية لاختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT oral glucose tolerance test) ومستويات جلوكوز دم صيامي طبيعية، وعادة ما يتم التعامل مع هؤلاء المرضى من خلال اتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة؛ أما في GDMA2 يُظهر المرضى مستويات غير طبيعية ل OGTT ومستويات جلوكوز دم صيامي، ويتطلب المرضى عادةً الأنسولين لتطبيع مستوى السكر في الدم بالاعتماد على مستويات ارتفاع السكر في الدم أثناء الصيام. (يشخص A1 عندما تكون OGTT غير طبيعية مع مستويات جلوكوز صيامي طبيعية، وعادةً ما يتم السيطرة على هذا النوع عبر التحكم بالنظام الغذائي؛ بينما يتم تشخيص A2 عندما يكون كل من OGTT ومستوى جلوكوز صيامي غير طبيعية، وعادةً يحتاج هذا النوع إلى علاج دوائي إضافي من الأنسولين والغليبوريد). بينما يشخص GDMA2 عندما يكون الجلوكوز الصيامي 105 ملغ/دسل

أو أكثر. من الناحية السريرية يعد هذا التصنيف مهماً جداً لأنه قد ينتج عن ذلك نتائج سريرية مختلفة.

### الارتباطات/النتائج السريرية

يمكن أن يكون للداء السكري تأثيرات مباشرة على كل من الأم والجنين؛ حيث تزداد مخاطر الولادة المبكرة، اضطرابات ارتفاع ضغط الدم أثناء الولادة، صدمات الولادة والولادة القيصرية لدى النساء الحوامل المصابات بالداء السكري. تشمل النتائج غير المواتية للجنين الإجهاض التلقائي، التشوهات الخلقية، العملاقة، عسر ولادة الكتف، إصابة الولادة والإملاص، بالإضافة إلى مجموعة من المضاعفات الوليدية مثل نقص سكر الدم، نقص كالسيوم الدم، فرط بيليروبين الدم وكثرة الحمر؛ على العموم يعتبر خطر حدوث مضاعفات متغير، فعلى سبيل المثال تزداد التشوهات الجنينية بمقدار ثلاثة إلى أربعة أضعاف في النساء المصابات بـ DM أو GDMA2 الصريح، في حين أن للنساء المصابات بـ GDMA1 معدلات تشوه مماثلة لمعدلات التشوه للحوامل غير المصابات بالداء السكر، بالإضافة إلى ذلك يزداد معدل موت الجنين داخل الرحم عند النساء المصابات بالداء السكري الصريح ولكن ليس GDMA1. التشوهات الجنينية المصاحبة المبلغ عنها متعددة الجوانب وتشمل الانحدار الذليل، انقلاب الموضع، عيوب الأنبوب العصبي، التشوهات القلبية، رقق الشرج والشذوذ الكلوي. على أية حال لا يرتبط الداء السكري بزيادة خطر الإصابة باختلال الصيغة الصبغية لدى الجنين.

تعد العملاقة واحدة من النتائج الجنينية الرئيسية لـ GDM وقد تؤدي إلى العديد من الأحداث السلبية مثل عسر ولادة الكتف، صدمة الولادة للجنين أو الأم، وزيادة معدل الولادة القيصرية؛ وتنتج الضخامة المحرصة بفرط أنسولين الدم لدى الجنين، عن استجابة الجنين لفرط سكر الدم لدى الأم، حيث تفرز خلايا بيتا البنكرياس الجنينية الأنسولين وتحفز النمو الجسدي والحشوي الزائدين وزيادة

البدانة؛ كما قد يؤدي فرط أنسولين الدم لدى الجنين أيضاً إلى نقص السكر عند الأطفال حديثي الولادة بعد الولادة بفترة قصيرة.

### صدمة الأمهات/التخثر المنتشر داخل الأوعية

#### الخلفية التاريخية/السريية العامة

من بين العديد من أسباب الصدمة النفاسية، يعتبر نزف الأم السبب الأكثر شيوعاً لصدمة الأمهات أثناء الحمل ولا يزال يمثل السبب الرئيسي لوفيات الأمهات. قد يحدث النزف في فترة ما قبل الولادة من المشيمة المنزاحة أو المنفصلة؛ في فترة الولادة من تمزق الرحم، المشيمة الملتصقة، انقلاب الرحم أو المشيمة المحتبسة؛ وبشكل أكثر شيوعاً في فترة ما بعد الولادة من تراخي الرحم أو تمزقات الجهاز التناسلي التي يمكن أن تكون إما تلقائية أو تحتاج لاستطبابات سريية (على سبيل المثال بضع الفرج). يمكن أن يتطور النزف القاتل بسرعة إذا لم تتوفر معاوضات الدم أو مكونات الدم على الفور، كما قد يؤدي النزف الهائل إلى تخثر منتشر داخل الأوعية (DIC disseminated intravascular coagulation)، حيث تبدأ الأمراض عن طريق تنشيط تخثر الأم داخل الأوعية. تشمل الأسباب الأخرى لصدمة الأمهات مع أو بدون DIC الإنتان وانصمام السائل الأمنيوسي.

#### انصمام السائل الأمنيوسي

#### الخلفية التاريخية/السريية

يُعد انصمام السائل الأمنيوسي من المضاعفات التوليدية النادرة التي تحمل احتمالية كبيرة لوفاة الأم و/أو الجنين، ويتضمن التظاهر السريي للأم بشكل كلاسيكي بداية مبكرة بعد الولادة للسكتة القلبية التنفسية والنزف.



## التقييم السريري

يعتمد التشخيص السريري عادةً على التظاهر السريري، على الرغم من أن التشخيص النهائي يتطلب تأكيداً مرضياً، ونظراً لأن علامات انصمام السائل الأمنيوسي وأعراضه شديدة وتتطور بسرعة، وإمكانية أن تحاكي الاضطرابات الأخرى انصمام السائل الأمنيوسي سريرياً يبقى العلاج الفوري والنتيجة الناجحة بعيدة المنال في كثير من الحالات.

## الارتباطات/النتائج السريرية

لا تزال الوفيات النفاسية والوفيات في الفترة المحيطة بالولادة المرتبطة بانصمام السائل الأمنيوسي مرتفعة (بلغت معدلات الوفيات 19% و38% في دراستين حديثتين على التوالي). غالباً ما تكون المراضة في حالة الناجين عصبية: عجز عصبي أمومي دائم واختناق لحديثي الولادة، ويكون الأخير مصحوباً بمخاطر عجز طويلة الأمد.

## تعفن الأم

### الخلفية التاريخية/السريرية

عادة ما تكون العدوى التي تؤدي إلى الصدمة الإنتانية عند النساء الحوامل نتيجة للإجهاض الإنتاني، التهاب الحويضة والكلية قبل الولادة، التهاب المشيمة والسلى والإنتان النفاسي. بشكل عام تحدث عدوى الحوض عادة بسبب كائنات متعددة، بينما يحدث الإنتان الخطر في مكان البكتيريا سالبة الغرام المنتجة للذيفان. يعتبر الإجهاض الإنتاني نادر الحدوث في البلدان المتقدمة ذات التقنيات الطبية المتقدمة وحيث يتم تشريع إنهاء الحمل، وقد تحدث الوفيات في حالات العلاج المتأخر أو غير المناسب. تشمل المراضات المصاحبة لها النزف الشديد، DIC، الإنتان، الصدمة والفشل الكلوي الحاد.

## الفيزيولوجيا المرضية

يحفز الالتهاب الداخلي-عديد سكاريد دهني ينطلق من البكتيريا سالبة الغرام المتحللة-الخلايا للمفاوية الناتجة لإنتاج السيتوكينات مثل عامل نخر الورم، الإنترلوكين-1 والإنترلوكين-8؛ ثم تلتصق العدلات لاحقاً بالبطانة وتفرز سموماً إضافية مثل البروتيناز والمؤكسدات مما يؤدي إلى فقدان سلامة البطانة، تسرب الشعيرات الدموية واحتباس السوائل في الفراغات الخلالية. في نفس الوقت يؤدي توسع الأوعية إلى مزيد من استنفاد الحجم داخل الأوعية الدموية، ويؤدي تراكم الكريات البيض والصفائح الدموية إلى إعاقة تدفق الدم الشعري مما يؤدي إلى مزيد من نقص الأكسجة في الأنسجة. ينتج DIC عن التنشيط الذي يبدأ بالسموم الداخلية لمسار التخثر الخارجي، المتوسط بالوحيدات. يؤدي نقص تدفق الدم إلى الحمض اللبني مما يقلل من استخراج الأكسجين من الأنسجة ويؤدي في النهاية إلى اختلال وظائف الأعضاء المتعددة.

## التقييم السريري

تشمل العلامات والأعراض الكلاسيكية لعدوى الأمهات عدم انتظام دقات القلب، تسرع التنفس، الحمى وزيادة عدد الكريات البيضاء وهي عناصر تسمى متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية. يشير الإنتان إلى السبب المشتبه به أو المثبت سريرياً لهذه العلامات والأعراض بسبب الكائنات المعدية، يكون الجنّة النموذجيون من أصل الجهاز البولي التناسلي في سياق الحمل.

## الارتباطات/النتائج السريرية

اعتباراً من عام 2010 قُدر أن ما لا يقل عن 75000 حالة وفاة للأمهات تُعزى إلى تعفن الدم سنوياً، وكانت غالبية النسبة في البلدان منخفضة الدخل، أما في البلدان ذات الدخل المرتفع كان وقوع المرضة الأمومية بسبب الإنتان 0.1 إلى 0.6 لكل 1000 ولادة. لا تزال المرضة والوفيات الأمومية المرتبطة بالعدوى مصدر قلق كبير للرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم.

## اضطرابات الجنين

### العدوى

#### الخلفية التاريخية/السريية

كما ذكرنا سابقاً قد تكون العدوى أثناء الحمل خطيرة وتهدد حياة كل من الأم والجنين، وبالمقارنة مع الجهاز المناعي للبالغين تكون المناعة الفاعلة للجنين غير ناضجة وبالتالي ضعيفة.

#### الفيزيولوجيا المرضية

يتلقى الجنين مناعة منفعلة (الغلوبولين المناعي IgG) من الأم عن طريق الانتقال عبر المشيمة، وتزداد بسرعة بعد 16 أسبوع من الحمل بحيث تساوي مستويات IgG الجنينية المستويات الأمومية في الأسبوع 26 من الحمل. يستمر نقل المناعة المنفعلة طوال فترة الحمل ويمكن أن يستمر بعد الولادة عن طريق الرضاعة الطبيعية، على الرغم من انخفاض المستويات بعد شهرين بعد الولادة. تتمثل استجابة الجنين الأولية للعدوى بالغلوبيولين المناعي IgM (immunoglobulin M)، حيث تبدأ المناعة الخلوية والخلطية الجنينية في التطور بين الأسابيع 9 و15 من الحمل.

يمكن أن تحدث عدوى الجنين/حديثي الولادة عن عدة أنواع من الكائنات الحية كالبكتيريا، الفيروسات والطفيليات؛ ويمكن أن تدخل الممرضات إلى بيئة الرحم العقيمة عادة عن طريق الصعود من القناة المهبلية/العجان أو عبر الشعيرات الزغبية بين الأم والجنين. قد تستعمر الكائنات الحية أيضاً القناة المهبلية مما يؤدي إلى إصابة الجنين أثناء المخاض والولادة، وبالتالي فليس من المستغرب أن يزداد خطر العدوى الوليدية مع تمزق الأغشية قبل الأوان والمخاض المطول. تعد الكائنات الحية الأكثر شيوعاً المسؤولة عن تعفن الدم ووفيات الأطفال حديثي الولادة ثانوية للعدوى الصاعدة خاصة *E. coli*، والمكورات العقدية من المجموعة B و *U. urealyticum*.

## التقييم السريري

عادةً ما تظهر عدوى السائل الأمنيوسي بدون تعفن الدم مع تسرع دقات القلب الجنيني، وقد يحدث الحمض والتنشيط التنفسي مع العدوى المتطورة/المطولة، وليس مع عوامل مربكة دائمة (مثل الخداج) التي تساهم في نقص الأكسجة وانخفاض درجات أبغار apgar scores عند الولادة. عادة ما تكون العلامات والأعراض السريرية التقليدية عند الولدان خفية، وقد يكون من الصعب تشخيص المراحل المبكرة من عدوى حديثي الولادة. قد تكون الأعراض خفيفة ومتنوعة كانتفاخ البطن، التنشيط التنفسي والحمول مما يجعل تشخيص عدوى حديثي الولادة المبكرة صعباً. من المرجح أن تظهر علامات الإنتان الوليدية على أنها انخفاض حرارة الجسم بدلاً من ارتفاع الحرارة وقد يكون إجمالي عدد كرات الدم البيضاء منخفضاً.

## تقييد النمو داخل الرحم

### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتمد النمو الطبيعي للجنين على العديد من المتغيرات الخاصة بالأم، الجنين والمشيمة؛ وتعد الجينات غير الطبيعية للحمل المحدد الأساسي لتقييد النمو المبكر، وعادة ما تكون صبغية ولكن يمكن أن تكون أيضاً أن تنشأ من جين واحد. على النقيض من ذلك تعتبر التأثيرات البيئية، التغذية والهرمونية من المحددات الرئيسية لنمو الجنين داخل الرحم في وقت لاحق من حياة الجنين.

### الفيزيولوجيا المرضية

يمكن تصنيف تقييد النمو داخل الرحم IUGR (Intrauterine Growth Restriction) سريرياً إلى مجموعتين بناءً على القياس بالأموح فوق الصوتية لنسبة محيط الرأس إلى البطن (HC/AC). تعاني الأجنة التي تكون صغيرة نسبياً (رأس وبطن صغيرين) من IUGR متناظر، في حين يتم تصنيف الأجنة ذات النمو البطني المتأخر بالنسبة لحجم الرأس على أنها مصابة بـ IUGR غير

المتناظر، ويحدث هذان النوعان من الناحية النظرية بسبب آليات مختلفة. في IUGR المتناظر يُعتقد أن الأمراض تحدث في النمو المبكر، مما يؤدي إلى انخفاض إجمالي في عدد الخلايا الجسدية وحجمها، وقد يكون هذا بسبب التعرض للمواد الكيميائية أو العدوى أو عيب جوهري في نمو الخلايا بسبب خلل وراثي. من ناحية أخرى يُعتقد أن IUGR غير المتناظر ينتج عن ضعف إمداد الغذاء والأوكسجين عبر المشيمية بشكل مزمن. يفسر الحفاظ على حجم الرأس من خلال التحويل التفضيلي للتدفق الجهازى للدم إلى الدماغ، ونتيجة تقييد العناصر الغذائية يقل التخزين الكبدى، مما يؤدي إلى انخفاض وزن الكبد وتقليل محيط البطن، على أية حال فقد أظهرت الدراسات أن أنماط النمو أكثر تعقيداً من مفهوم الحفاظ على الدماغ. قد يكون للأجنة مختلة الصيغة الصبغية مصابة بـ IUGR غير المتناظر، في حين قد يظهر الخدج المصابين بـ IUGR الناتج عن الانسداد الحملى نمو مقيد بشكل تناظرى. علاوة على ذلك يمكن أن يحدث IUGR أيضاً في حالات الحمل غير الملحوظة سريراً، ويتطلب تدبير IUGR مراقبة دقيقة لتطور الجنين والمشيمة، والولادة السريعة في حال تعرض تدفق الدم من المشيمة للخطر أو كانت اختبارات الجنين غير مطمئنة.

#### الجدول 1. أسباب IUGR.

الأمومية
بنوية
الأمراض الوعائية لدى الأم
ضعف الأكسجة
مرض مزمن
سوء التغذية
التدخين
جنينية
التشوهات الخلقية
التشوهات وراثية
عدوى خلقية
الحمل المتعدد
المشيمة

التهاب الزغابات المزمن

(Chronic histiocytic intervillitis) CHI

خثار الأوعية الجنينية/اعتلال الأوعية الدموية الخثاري الجنيني

### التقييم السريري

يشتهر بـ IUGR عندما ينخفض تقدير وزن الجنين بالأمواج فوق الصوتية إلى أقل من المئين percentile العاشر، ونظراً لأن IUGR يرتبط بالإملاص، تعتبر زيادة مراقبة الحمل أمر ضروري بعد إثبات التشخيص. قد يتم توليد الأجنة المصابة بـ IUGR التدريجي أو الأجنة ذات اختبارات غير مطمئنة قبل الأوان، وعادةً ما يتم ذلك طريق عملية قيصرية.

### الارتباطات/النتائج السريرية

يعد IUGR سبب مهم للوفيات والمراضة في الفترة المحيطة بالولادة، ويرتبط بموت الجنين داخل الرحم، شفت العقي، نقص السكر في الدم عند حديثي الولادة، انخفاض درجة حرارة الجسم وضعف النمو العصبي.

### الضائقة الجنينية

#### الخلفية التاريخية/السريرية

يتم في حالات الضائقة الجنينية سواء تم التعرف عليها من خلال التتبع غير الطبيعي للجنين قبل الولادة أو التظاهر غير الطبيعي عند الولادة (مثل انخفاض درجات Apgar لحديثي الولادة)، إرسال المشيمة للفحص لتحديد ما إذا كانت أمراض المشيمة تعطي فكرة عن السيناريو السريري. ترتبط بعض اضطرابات المشيمة مثل انفصال المشيمة، تدلي الحبل السري وتمزق الأوعية المنزاحة بالاختناق الجنيني بدرجة كبيرة. لكن في هذه الظروف قد تكون الموجودات المرضية ضئيلة أو غائبة (أي تدلي الحبل السري والانفصال الحاد)، مما يدل على حدوثها مؤخراً قبل الولادة. تتمثل إحدى السمات المرضية المشيمية المرتبطة بالإجهاد الناجم عن نقص الأكسجين قبل الولادة بزيادة عدد الكريات الحمراء الجنينية المنواة الجائلة. قد يلاحظ مرور العقي أيضاً مع الضائقة الجنينية

السريرية، لكن قد لا تظهر المشيمة من بعض الأجنة المينة مرور العقى. على الرغم من هذه المحاذير توجد علاقات بين مرور العقى وخلايا الدم الحمراء الجنينية المنواة الجائلة والاختناق.

### تشوهات الجنين

#### الخلفية التاريخية/السريرية

يعاني حوالي 3% من الأطفال المولودين أحياء من تشوهات خلقية، ويكون هذا المعدل أعلى في الأجنة المولودة ميتة والمجهضة. تحدث الولادات الجراحية أو المحرصة في حالات الحمل الحية المختلة الصيغة الصبغية عندما وجود استنطابات جنينية أو بشكل أقل شيوعاً استنطابات أمومية للولادة المسرعة تتعلق بالطبيعة المحددة للشذوذ (الشذوذات). على سبيل المثال تحمل بعض أشكال عيوب القلب الخلقية خطر الإصابة بفشل القلب والاستسقاء مثل شذوذ Ebstein، وبالنسبة لمعظم التشوهات الخلقية لا يتم التعرف على تشوهات معينة في المشيمة.

### انشقاق البطن الخلقى

#### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتبر انشقاق البطن الخلقى عيب في جدار البطن يُفترض أن يكون من منشأ إقفاري، يحدث أثناء إغلاق جدار الجسم في وقت مبكر من التطور الجنيني، لا يشمل الحبل السري وعادة ما يقع على يمين السرة. يعتبر انشقاق البطن الخلقى حدثاً منقطعاً، وبالتالي على عكس القيلة السرية لا يرتبط بشذوذات صبغية أو تشوهات جنينية.

### متلازمة الشريط السلوي

#### الخلفية التاريخية/السريرية

تحدث هذه المتلازمة نتيجة لتمزق السلى داخل الرحم، ونظراً لأن الاضطرابات الجسدية الناتجة يتم اكتسابها بدلاً من كونها جوهرية للجنين، فإن هذا الاضطراب لا يرتبط بالشذوذات الجينية ولا يوجد خطر متزايد للتكرار في حالات الحمل اللاحقة.

يرتبط التمزق السلوي المبكر بعيوب أكثر شدة وباضطرابات نوعية لجدار الجسم الأمامي، وقد تظهر على الأجنة المصابة أطراف مبتورة (الشكل 3)، أشرطة منقبضة أو نقص تنسج محرض إقفارياً. تعتبر الشذوذات غير المتناظرة مثل عيوب جدار الجسم غير النمطية أو الشقوق غير المتماثل في الوجه دليلاً مهماً في التمييز بين اضطرابات النطاق الأمنيوسي وبين التشوهات الحقيقية.

### الفيزيولوجيا المرضية

تشمل الأسباب المقترحة عيوب نمو السلى الجهرية، الانتقاب السلوي علاجي المنشأ، اضطراب الأوعية الدموية وحركة الجنين المفرطة أو انقباض الرحم.



الشكل 3. متلازمة الشريط السلوي: بتر مستعرض.

### نزف ما قبل أو ما بعد الولادة

يعد النزف الهائل أثناء الولادة وبعد الولادة سبباً رئيسياً للاعتلال الأموميو ويتطلب استئصال الرحم في حالتين إلى خمس حالات لكل 1000؛ وتشمل الأكثر شيوعاً في العالم المتقدم التكون الشاذ للمشيمة (على سبيل المثال المشيمة المنزاحة، المشيمة الملتصقة ... إلخ) وتراخي الرحم المتبوع بتمزق الرحم. تكون معدلات الاعتلال للأمهات في حالات الاستئصال الإسعافي للرحم مرتفعة،



سواء من حيث مدى فقد الدم أو المضاعفات الأخرى كاعتلال التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية، عدوى الجرح والأذية الحالية. على الرغم من هذه المضاعفات تشير معظم الدراسات إلى عدم وجود وفيات للأمهات أو حدوثها بنسبة قليلة (0 إلى 5%)، وبشكل عام ترتبط وفيات الأمهات بشدة المرض الأساسي.

## المشيمة المنزاحة

### الخلفية التاريخية/السريرية

تُعرّف المشيمة المنزاحة بأنها الانغراس داخل الجزء السفلي من الرحم، بحيث يغطي برانشيم المشيمة فتحة عنق الرحم بالكامل (انزياح كامل) أو تقع بالقرب من الفوهة أو تغطيها جزئياً (انزياح جزئي). يحدث الانزياح في 0.3 إلى 0.5% من المشيمات عند الولادة. يتضمن التدبير تأجيل الفحص المهبلي الرقمي وتأخير الولادة حتى يصل الجنين إلى مرحلة النضج الرئوي أو 36 أسبوع من الحمل، ونظراً لأن النزف يرتبط بانقباضات فعّالاً ما يستخدم العلاج حال للمخاض. الاعتلالات الأمومية غير شائعة، لكن تحدث مرضة الجنين في 4 إلى 8% من الحالات، عادة بسبب استنزاف الدم الجنيني من الوعاء المنزاح المتمزق.

### الفيزيولوجيا المرضية

ينجم انزياح المشيمة عن انخفاض غير طبيعي في انغراس الجنين المخصب، وعلى الرغم من أن بعض الحالات قد تكون ناتجة عن التشكل دون المستوى الأمثل للغشاء الساقط المبكر (على سبيل المثال بسبب ورم عضلي أملس تحت مخاطي أو التصاقات داخل الرحم)، فإن معظم حالات المشيمة المنزاحة تكون مجهولة السبب في الأصل، وتصحح غالبية الحالات التي يتم تشخيصها في وقت مبكر تلقائياً في الثلث الثالث من الحمل، يُعتقد أن هذا يحدث عن طريق هجرة المشيمة نحو مواقع بإمداد دموي أفضل.

## الارتباطات/النتائج السريرية

تعتبر المشيمة المنزاحة من مضادات الاستطباب الكاملة للولادة المهبلية، لذلك تشمل التدبير المتوقع القيام بعملية قيصرية في أواخر الحمل بين 36 و37 أسبوع من الناحية المثالية. يتمثل عامل الخطر الأمومي الأساسي في المشيمة المنزاحة بالنزف الشديد كنزف ما بعد الولادة، أما بالنسبة للأجنة فهي عواقب الولادة المبكرة المستتابة طبيياً.

## تمزق الرحم

### الخلفية التاريخية/السريرية

يكون التمزق أكثر شيوعاً في الرحم المنتدب، مما يشير إلى تفرز الندبة scar dehiscence باعتباره الفيزيولوجيا المرضية الرئيسية. عندما يحدث تمزق الرحم العفوي بغياب عوامل الخطر المؤهبة، يكون الموقع عادةً على طول الجدار الجانبي للجزء السفلي من الرحم ويرجع ذلك جزئياً إلى عضل الرحم الأرق نسبياً في هذا الموقع. يمكن أن يمتد التمزق بشكل أدنى ليشمل عنق الرحم أو بشكل غير منتظم في الاتجاهات الوحشية والعلوية، وعادة ما يكون النزف شديداً، مع تراخي الرحم بعد الولادة.

## تراخي الرحم

### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتبر تراخي الرحم السبب الرئيسي لنزف ما بعد الولادة، ويمثل 50 إلى 60% من جميع الحالات، ويظهر على شكل نزف مستمر على الرغم من قد يكمن في بعض الأحيان في الرحم. يشخص التراخي سريرياً عن طريق الاستبعاد، بعد أن يتم النظر في أسباب النزف الأخرى ولا سيما المشيمة المحتبسة والملتصقة واستبعادها.

## الارتباطات/النتائج السريرية

يفكر أطباء التوليد في التدبير النهائية أي استئصال الرحم، بعد استبعاد المسببات البديلة وعندما تفشل التدابير المحافظة كتدليك الرحم وإعطاء الأوكسيتوسين.

## الارتباطات السريرية لمعد اضطرابات المشيمة

يشير معد الاضطرابات إلى مجموعة من النتائج المرضية المشيمية التي تشير مجتمعة إلى عملية فيزيولوجية مرضية محددة، والتي بدورها تلاحظ في بيئة سريرية محددة، وبعبارة أخرى لمعد الاضطرابات أهمية سريرية مرضية. حدد لغاية الآن أربعة معقدات اضطراب: عدوى السائل الأمنيوسي، سوء التروية الوعائي من الأم، سوء التروية الوعائي الجنينية والانفصال المزمن.

## العدوى الصاعدة في عدوى السائل الأمنيوسي

### الخلفية التاريخية/السريرية

من المعروف جيداً أن عدوى السائل الأمنيوسي التي يشار إليها بالعامية باسم التهاب المشيمة والسلى (والتي تشير تقنياً فقط إلى الاستجابة الالتهابية للأم فقط في الأغشية خارج المشيمة)، مجموعة واسعة من المظاهر السريرية التي تعتمد جزئياً على توقيت الحمل وجزئياً على عدد من العوامل التي عادة ما تكون خادعة في حالة معينة مثل مناعة المضيف، فلورا المضيف المتعايشة، انتواع المتعضيات، فوعة المتعضيات، وقدرة العامل المعدي على إثارة علامات وأعراض وجوده في الأم أو في الجنين.

نادراً ما تظهر عدوى السائل الأمنيوسي مع الإجهاض في الثلث الأول وفي هذه الحالة قد يمر كيس الحمل بالكامل تلقائياً، وتظهر عدوى السائل الأمنيوسي بشكل أكثر شيوعاً في منتصف الحمل كولادة مبكرة. في هذه الحالات يميل تظاهر لدى الأم إلى أن يكون على شكل تقلصات في البطن مع نزف مهبلية وإجهاض لا مفر منه. دائماً ما يكون الجنين المولود (1) محفوظاً جيداً

و(2) طبيعي ظاهرياً مما يعكس على التوالي (1) أن الإملاص حدث أثناء الولادة، ويفترض أن يكون ذلك بسبب عدم القدرة على تحمل الضغوط الفيزيولوجية للمخاض، و(2) أن مسببات الوفاة خارجية بالنسبة للجنين الذي كان يتطور بشكل طبيعي. تعرض الدرجة الشديدة من النزف المهلي التي قد تحدث في هذه الحالة بشكل حتمي الاستعلام السريري عن الانفصال. في الواقع غالباً ما تكون المظاهر السريرية والمرضية للانفصال أكثر دراماتيكية من الالتهاب الثانوي للعدوى داخل الرحم، ومن المهم أن يدرك اختصاصي علم الأمراض أن هذا الثالث من الولادة في منتصف الحمل، الانفصال السريري وعدوى السائل الأمنيوسي تثير قلقاً مشروعاً بشأن عدم كفاءة عنق الرحم وأنه يجب نقل هذا القلق إلى طبيب التوليد.

لعدوى السائل الأمنيوسي في الحمل المتأخر تظاهر سريري أكثر تنوع، وفي معظم الحالات تؤدي عدوى السائل الأمنيوسي إلى بدء المخاض، ويترتب على ذلك الولادة من أجل إزالة الجنين من بيئة يحتمل أن تكون خطيرة. تشمل العلامات والأعراض النموذجية لعدوى السائل الأمنيوسي على الأم الحمى والقشعريرة، على الرغم من أنه من المعروف أن العديد من الحالات تكون صامتة سريرياً، بينما يعد تسرع القلب أكثر علامات الجنين شيوعاً عند وجودها. من الجيد أن نتذكر التهاب المشيمة والسلى "الفيزيولوجي" الذي يظهر عادةً على شكل التهاب تحت مشيمة حاد قد يحدث بعد تمزق الغشاء إذا كانت الفترة الفاصلة بين التمزق والولادة عدة ساعات على الأقل. لا توجد عادة في هذه الحالات مؤشرات على إصابة الأم أو الجنين.

## الداء الوعائي لدى الأمهات في سوء التروية الوعائي الأمومي

### الخلفية التاريخية/السريرية

يعتبر النمط الظاهري المشيمي لسوء التروية المزمن من الأم إلى المشيمة المسار النهائي المشترك لاضطرابات الأم مع بعض مكونات الداء الوعائي الداخلي، الجهازية عادةً، التي تجعل نظام

الشرايين الأمومي بما في ذلك الشرايين الحلزونية الرحمية عرضة لانخفاض التروية، التخثر والتمزق. إن الارتباطات المشيمية لحالات تدفق الدم المتغيرة هذه هي التغيرات الإقفارية البرانشيمية، الاحتشاء والانفصال على التوالي.

تشمل الاضطرابات الأمومية التي تشكل أكبر مجموعة من أمراض الأوعية الدموية الجهازية الانسمام الحلمي، ارتفاع ضغط الدم المزمن، DM المعتمد على الأنسولين قبل الحمل، اضطرابات المناعة الذاتية المختلفة مثل الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمات أضداد الفوسفوليبيد الأولية أو الثانوية، وبعض اضطرابات الأنسجة الضامة مثل تصلب الجلد. نادراً ما يحدث ضعف التروية الناتج عن التروية الوعائية دون المستوى الأمثل، كما هو الحال مع الانغراس الشاذ للمشيمة في الجزء السفلي من الرحم، فوق الورم العضلي الأملس تحت المخاطي أو على الحاجز الرحمي. من الأهمية ملاحظة أنه مع مرض الأم غير المعدل أو غير القابل للتعديل يوجد خطر متزايد بشكل كبير للتكرار في حالات الحمل المستقبلية.

يمكن للأمهات المصابات بأمراض الأوعية الجهازية أن يظهرن الأعراض سريرياً إما أثناء الحمل أو خلال الولادة، مع ظهور أعراض جهازية حادة أو مزمنة أو حادة متراكبة على العلامات والأعراض المزمنة. يتمثل التظاهر الحاد للانسمام الحلمي بالظهور الجديد للوذمة، البيلة البروتينية وارتفاع ضغط الدم، في حين قد يصاب مريض الذئبة بفشل كلوي متدرج. نادراً ما تكون هذه الاضطرابات الجهازية صامته فيما يتعلق بعلامات وأعراض الأم؛ لكن في بعض الأحيان قد يكون التظاهر الأولي لاضطراب أمومي غير مكتشف سابقاً موتاً غير مبرر داخل الرحم. يتضمن التظاهر الجنيني قبل الولادة لسوء التروية الرحم المشيمي الشديد تقييد النمو، قلة السائل السلوي، وموجودات دوبلر غير طبيعية (تعكس زيادة مقاومة الأوعية الدموية في المشيمة) حيث عادة ما تكون هذه العلامات تقدمية. على الرغم من اكتشاف الفيزيولوجيا المرضية للأم أو الجنين عادة في

الثالث الثاني من الحمل بعد منتصف الحمل، يمكن أن تحدث الوفاة داخل الرحم قبل هذه النقطة الزمنية. يُستنتج في هذه الحالات أن مرض الأم الذي يؤدي إلى الوفاة المبكرة جداً شديد بشكل خاص وينطوي على مخاطر متزايدة للتكرار في حالات الحمل في المستقبل.

## تأثير التغذية على نمو الرئة قبل الولادة وبعدها

### المقدمة

على غرار العديد من أعضاء الجسم الأخرى تتأثر الرئة بالبيئة الغذائية السائدة أثناء تطورها، حيث تظهر كل من الدراسات الوبائية والتجريبية أن حالة التغذية والأكسجين أثناء التطور يمكن أن تحدث تغييرات في بنية الرئة النامية، وأن بعضها يمكن أن يستمر بحيث يغير هيكل الرئة لاحقاً ويؤثر على وظائف الرئة. على الرغم من أن الدراسات الوبائية والسريرية قد أشارت إلى أن انخفاض الوزن عند الولادة يرتبط بأمراض الجهاز التنفسي اللاحقة، إلا أنه لم يتضح بعد أي من العوامل العديدة المرتبطة بانخفاض وزن المواليد والنمو المحدود بعد الولادة مسؤولة عن نمو الرئة المتغير؛ وقد فشلت العديد من الدراسات حول الآثار اللاحقة لانخفاض الوزن عند الولادة (LBW low birth weight) في التمييز بين LBW الناجم عن الولادة المبكرة وتقييد النمو داخل الرحم (IUGR). بالإضافة إلى التأثير على نمو الرئة من الواضح أن الاضطرابات التغذوية أثناء النمو يمكن أن تؤثر على معدل "الشيخوخة الرئوية"، وفي الواقع يمكن الاستنتاج بشكل معقول أن البيئة الغذائية المبكرة مهمة طوال عمر الرئة.

### أسباب تقييد تغذية ونمو الجنين

تتنوع الأسباب الكامنة وراء تقييد النمو داخل الرحم (IUGR) أو كونها صغيرة بالنسبة لسن الحمل (small for gestational age) SGA ويمكن أن تشمل عوامل الأم، الجنين أو المشيمة (الجدول 2)؛ على أية حال فإن السبب الأساسي الشائع انخفاض نقل المشيمة للركائز بما فيها الأكسجين من الأم إلى الجنين، حيث تظهر عينات الدم المأخوذة من الحبل السري أن تأخر النمو داخل الرحم الناتج عن مجموعة من الأسباب يرتبط بنقص تأكسج الدم لدى الجنين، نقص السكر في الدم، فرط بروتين الدم، حموضة الدم، ارتفاع لاكتات الدم وتغير حالة الغدد الصماء مما يدل

على الإجهاد داخل الرحم. عادة ما يتم تعريف IUGR أو SGA على أنه وزن جسم الجنين أقل من المئين العاشر لعمر الحمل.

## الجدول 2. الأسباب الشائعة لتقييد نمو الجنين في الحمل البشري.

Maternal					
Chronic Disease States	Drug Use	Diet	Genetic Predisposition	Disease	Hypoxemia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chronic hypertension</li> <li>Diabetes mellitus</li> <li>Renal insufficiency</li> <li>Collagen vascular disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nicotine</li> <li>Ethanol</li> <li>Steroids</li> <li>Narcotics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Undernutrition</li> <li>Obesity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acquired thrombophilias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Malaria</li> <li>Pneumonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High altitude</li> <li>Anemia</li> <li>Cyanotic heart disease</li> </ul>
Placental					
Placental Anomalies		Placental Dysfunction		Chronic Inflammatory Conditions	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnormal cord insertion</li> <li>Circumvallate placenta</li> <li>Chorioangioma</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Placental abruption</li> <li>Placenta praevia</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Placentitis</li> <li>Villitis</li> <li>Chorioamnionitis</li> </ul>	
Fetal					
Chromosomal Disorders		Congenital Malformations		Infection	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sex chromosome disorders</li> <li>Trisomy 18, 13, 21</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Congenital heart disease</li> <li>Anencephaly</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Viral</li> <li>Bacterial</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Multiple Gestation</li> <li>Twin-to-twin transfusion syndrome</li> </ul>					

## الأسباب الأمومية لـ IUGR

تشمل الحالات المرضية المزمنة للأم، تعاطي المخدرات (مثل تدخين السجائر وإدمان الكحول)، سوء الحالة التغذوية أو النظام الغذائي للأم والتعرض للعوامل البيئية؛ وتعمل هذه العوامل على تغيير توافر المغذيات للمشيمة والجنين وقد تعدل التعبير الجيني المشيمي والجنيني ووظيفتهما مما يؤدي إلى تشوهات الجنين وآثار ضارة طويلة المدى على النتائج الصحية للنسل.

تعد الأمراض الوعائية للأم سواء كانت ارتفاع ضغط الدم المزمن، الانسمام الحملي، الداء السكري، أو داء الكولاجين الوعائي مسؤولة عن 25-30% من حالات تأخر النمو داخل الرحم بسبب ضعف التروية الرحمية في الأجنة غير الشاذة؛ ويُعتقد أن انخفاض التروية الرحمية ينتج عن مزيج من نقص الأكسجة، اختلال توازن العوامل المولدة للأوعية ومضادات الأوعية الدموية وتغير المناعة. يزداد حدوث IUGR بوجود ارتفاع ضغط الدم المزمن لدى الأمهات ويرتبط ارتباطاً مباشراً بشدة ارتفاع ضغط الدم. يعتبر سكري الأم عامل خطر للإصابة بـ IUGR بسبب أذية الدوران



الوعائي الدقيق في المشيمة، كما قد يصاحب القصور الكلوي لدى الأمهات أيضاً تأخر النمو داخل الرحم.

توجد أسباب متعددة لنقص تأكسج الدم لدى الأمهات كأمراض القلب، فقر الدم المزمن، فقر الدم المنجلي والارتفاعات العالية؛ ولقد أظهرت حالات الحمل البشري التي عانت من نقص الأكسجة المزمن الخفيف إلى المتوسط بسبب الارتفاعات العالية أن إيصال الأكسجين واستهلاك الأكسجين للجنين يبقيان ثابتين، لكن توافر الجلوكوز لنمو الجنين محدود بسبب الاستهلاك اللاهوائي للجلوكوز من قبل المشيمة. قد تكون إعادة البرمجة الاستقلابية التي تسببها نقص الأكسجة للمشيمة خطوة أولى في تقدم تقييد نمو الجنين.

يتجلى السبب الوحيد الأكثر شيوعاً لتقييد نمو الجنين في المجتمعات الغربية بتدخين الأمهات للسجائر، وقد تم إثبات وجود علاقة بين الجرعة والاستجابة، كما يزيد تدخين الشريك المنزلي للأم من مخاطر IUGR. من المحتمل أن ينتج ضعف نمو الجنين المرتبط بالتدخين عن مزيج من التعرض لأول أكسيد الكربون مما يقلل من قدرة حمل الهيموغلوبين الجنيني للأكسجين، والنيكوتين الذي يؤدي إلى إطلاق الكاتيكول أمينات الأمومية، ويمكن للإفراز المتكرر للكاتيكول أمينات الأمومية عن طريق تدخين السجائر أن يقلل من تروية المشيمة وبالتالي إيصال المغذيات والأكسجين إلى الجنين. يرتبط تدخين الأمهات للسجائر بزيادة المقاومة المزمنة في الشرايين الرحمية والسرية، كما يرتبط تدخين الأم أثناء الحمل بانخفاض في وظيفة نقل المشيمة مما يؤدي إلى تقييد نقل المغذيات والأكسجين إلى الجنين ويؤثر على نمو الجنين.

يمكن أن يتسبب الاستهلاك المفرط للكحول (الإيتانول) من قبل الأم في تأخر النمو داخل الرحم ومتلازمة الجنين الكحولي (FASD fetal alcohol spectrum disorder syndrome). يمكن أن ينتج انخفاض الوزن عند الولادة عن تناول الأم للكحول بمعدل 1 إلى 2 مشروب قياسي فقط يومياً؛

كما أن استخدام الأم للأدوية مثل الستيروئيدات، الديلانتين، الكومدين، الكوكايين والهيروين قد يساهم أيضاً في التسبب بـ IUGR.

إن أمراض الأم الخمجية مسؤولة عن 5-10% من حالات تأخر النمو داخل الرحم، وفي جميع أنحاء العالم تعد المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum* (المالاريا) مسؤولة عن معظم حالات IUGR المرتبطة بالعدوى، ويُعتقد أنها تحفز تغييرات في بنية ووظيفة المشيمة مما يضعف تدفق الدم في المشيمة، تشكل الأوعية الدموية و/أو نقل المغذيات. ترتبط عدوى الحصبة الألمانية والفيروس المضخم للخلايا بـ IUGR؛ كما قد يترافق فيروس الحماق النطاقي، نقص المناعة البشرية والنوبة الأولى من عدوى فيروس الهربس البسيط مع ضعف نمو الجنين. بالإضافة لما سبق ترتبط ذات الرئة بانفصال المشيمة و IUGR.

ثبت أن النظام الغذائي والحالة التغذوية دون المستوى الأمثل للأم أثناء الحمل يقللان من نمو الجنين في كل من البشر وحيوانات التجارب، كما قد يؤدي نقص أو الإفراط في التغذية لدى الأمهات إلى تغيير نمو الجنين عن طريق تغيير نمو المشيمة والأوعية الدموية، إضعاف وظيفة المشيمة، زيادة الإجهاد التأكسدي في المشيمة والجنين، أو عن طريق إحداث خلل في الغدد الصماء أو الهرمونات. تعاني نسبة كبيرة من النساء في سن الإنجاب وأثناء الحمل من زيادة الوزن أو السمنة، وتؤدي السمنة إلى حدوث التهاب مزمن منخفض الدرجة وقد تؤدي البيئة الالتهابية داخل الرحم إلى تغيير نمو الجنين وتطوره.

### الأسباب المشيمية لـ IUGR

تعتبر المشيمة أساسية للتبادل الكافي للمغذيات والغازات بين الأم والجنين؛ وبالتالي يعد ضعف المشيمة (القصور) سبب رئيسي لـ IUGR، ويعد مسؤولاً عن حوالي 25-40% من حالات IUGR. يمكن أن يؤدي الانخفاض في كتلة المشيمة أو ضعف نمو الحبل السري إلى تقييد معدل إيصال

الركائز للجنين وبالتالي يمكن أن يساهم في IUGR. على وجه الخصوص ترتبط حالات الشذوذ المشيمية مثل المشيمة المحوطة والورم الوعائي المشيمي بتقييد نمو الجنين. كما يمكن أن يؤدي انفصال وهبوط المشيمة إلى تقييد وظيفة المشيمة بشكل مزمن، ويحدثان بشكل متكرر بين مدخني السجائر؛ كذلك ترتبط الحالات الالتهابية المزمنة مثل التهاب المشيمة، التهاب الزغابات والتهاب المشيمة والسلى بضعف المشيمة و IUGR.

### الأسباب الجنينية لـ IUGR

تعد تشوهات الجنين الناتجة عن الاضطرابات الصبغية (مثل التثلث الصبغي 18، 13 و 21؛ واضطرابات الصبغيات الجنسية) والتشوهات الخلقية (سواء الصبغية أو غير الصبغية) مسؤولة عن 15 إلى 20% من حالات IUGR؛ كذلك يعتبر الحمل المتعدد سبب آخر لـ IUGR، حيث يمكن أن يحدث IUGR في أي حمل متعدد الأجنة. ينتج عن التوأمة انخفاض كتلة المشيمة بشكل متعلق بكتلة الجنين الأمر الذي يؤدي إلى تقييد إمداد الجنين بالمغذيات، ويبلغ معدل حدوث IUGR عند التوائم 15-30% وتزداد النسبة مع زيادة عدد الأجنة. يمكن أن تسبب العدوى الفيروسية الجنينية مثل الفيروس الصغير، الحصبة الألمانية والفيروس المضخم للخلايا حوالي 5% من حالات IUGR خاصةً إذا حدثت في وقت مبكر من الحمل.

من المحتمل أن يؤدي تقييد المغذيات الجنينية إلى التأثير الأكبر على نمو الأعضاء خلال النصف المتأخر للحمل عندما ينمو الجنين بسرعة، وتشير قياسات نمو الجنين طوال فترة الحمل إلى أن الاختلاف الأكبر عن منحنى النمو الطبيعي يحدث خلال النصف الثاني من الحمل عندما تنمو أعضاء الجنين بشكل معقد، بالتالي من المرجح أن IUGR يؤثر في المقام الأول على العمليات التنموية التي تحدث خلال المراحل المتأخرة من نمو الرحم؛ وبالنسبة للرتة يعد هذا وقتاً مهماً للتطور الحويصلي، السنخي والوعائي.

## العواقب التنفسية لـ IUGR التي يتم ملاحظتها في مرحلة الطفولة

تظهر الدراسات الحديثة التي تتحكم في عمر الحمل أن التعرض لـ IUGR يزيد من خطر حدوث المضاعفات الاستقلابية والتنفسية في فترة ما بعد الولادة المبكرة، وعلى الرغم من أن IUGR قد يزيد نضج الرئة عن طريق تسريع نضج العامل الرئوي الفعال سطحياً فمن المحتمل أن يكون ذلك على حساب النمو المتغير للرئة. بالنسبة الولدان المولودين قبل الأوان أو عند الأوان يزيد IUGR من خطر الإصابة بقصور تنفسي والحاجة إلى دعم تنفسي بعد الولادة. على الرغم من إجراء عدد قليل من الدراسات حول وظائف الرئة عند الرضع فقد تبين أن الأطفال IUGR لأمهات غير مدخنات يعانون من ضعف في وظائف الرئة كما يتضح من انخفاض القدرة الحيوية القسرية (FVC (forced vital capacity) وتدفق الزفير القسري (FEF75 (forced expiratory flow). لا تزال أسباب ضعف تبادل الغازات عند الرضع المعرضين لـ IUGR غير واضحة، لكنها يمكن أن تتعلق بتأخر إزالة سائل الرئة من المجاري الهوائية، انخفاض التروية الرئوية، التعديلات الهيكلية في جدران الممرات الهوائية الموصلة أو تغيير إطلاق العامل الفعال سطحياً و/أو التكوين. أبلغت الدراسات التجريبية عن مجموعة من التغيرات التنموية في الرئتين بعد تأخر النمو داخل الرحم أو تقييد المغذيات الأمومية أثناء الحمل.

تحدث الولادة المبكرة في 8-12% من الولادات الحية حيث تختبر نسبة عالية من الخدج IUGR. في الفترة الوليدية يكون للخدج المعرضين لـ IUGR اختطار أكبر للمراضة والوفيات، ومتطلبات أكبر للدعم التنفسي من الخدج الذين لم يختبروا IUGR. يزيد IUGR من خطر الإصابة بأمراض الرئة المزمنة عند الخدج المولودين قبل 28 أسبوع، وبالتالي قد يعاني الرضع منخفضي الوزن عند الولادة من الآثار المشتركة للولادة المبكرة و IUGR.

## الآثار التنفسية لـ IUGR التي يتم ملاحظتها أثناء الطفولة

أظهرت العديد من الدراسات الآثار السلبية لـ IUGR على وظائف الرئة للأطفال، حيث أظهرت دراسة أجريت على أكثر من 2000 طفل تتراوح أعمارهم بين 6-11 سنة أن IUGR كان مرتبطاً بانخفاض FEV1، كما لوحظ هذا التأثير في الأطفال المولودين عند الأوان أو قبل الأوان. بالمثل أظهرت دراسة أجريت على التوائم الذين تتراوح أعمارهم بين 7-15 عام أن للتوائم الأصغر حجماً معدلات FEF أقل من أشقائهم الأكبر. كشفت دراسات حديثة لقياس التنفس للأطفال في سن المدرسة (8-9 سنوات من العمر) عن خلل في وظائف الرئة في الأشخاص الذين عانوا من IUGR، وتشير هذه الدراسات مجتمعة إلى أن العوامل التي تقيد نمو الجنين تغير من تطور المسالك الهوائية الموصلة، على الرغم من أن التغيرات في برانشيم الرئة أو جدار الصدر أو وظيفة عضلات الجهاز التنفسي قد تساهم في انخفاض التدفقات الرئوية وأحجامها. قد لا يتأثر تفاعل مجرى الهواء بـ IUGR، وقد تم اختبار هذا على الأطفال والمراهقين من حالات الحمل المتعددة، ووجد أن IUGR لا يرتبط بتغير الفعالية القصبية، لكن ارتبطت التهابات الجهاز التنفسي في فترة ما بعد الولادة بفرط الاستجابة لاحقاً.

## آثار تقييد المغذيات على نمو الرئة

### توسع رئة الجنين

أثناء نمو الرئة لا تنهار المسالك الهوائية والأحياز الهوائية المستقبلية ولكنها تحتوي على سائل فريد (سائل رئوي جنيني) يُعتقد أن الخلايا الظهارية الرئوية تفرزه، حيث يؤدي هذا السائل دوراً مهماً في نمو الرئة قبل الولادة لأنه يحافظ على الرئتين في حالة موسعة يُعرف حالياً بأنها ضرورية للنمو الطبيعي للرئة والتطور الهيكلي. نظراً لأن إنتاج السائل الرئوي للجنين يعتمد على النشاط الاستقلابي لظاهرة مجرى الهواء فمن المحتمل أن تتأثر هذه العملية بالتوافر المحدود للمغذيات

والأوكسجين، وبالفعل فقد ثبت أن كلا من نقص الأكسجة الحاد والمزمن ونقص السكر في الدم يثبطان إفراز سائل الرئة. يتجلى العامل الأكثر أهمية لتطور الرئة بحجم السائل المحتفظ به داخل لمعة الرئة، ومن الواضح أن هذا الحجم لا يتغير بشكل كبير، نتيجة لنقص تأكسج الدم ونقص سكر الدم لفترات طويلة. يتمثل السبب المحتمل بأن حجم سائل الرئة منظم بشكل مستقل عن الإنتاج، ويتم تحديده بشكل أساسي من خلال العوامل الفيزيائية وأهمها تدرج الضغط الرئوي ومقاومة الجهاز التنفسي العلوي.

### حركات تنفس الجنين

تؤدي حركات تنفس الجنين (Fetal breathing movements) FBM دوراً مهماً في نمو الرئة عن طريق إعاقة تدفق السائل من الأحياز الهوائية المستقبلية للرئتين، وبالتالي الحفاظ على مستوى مناسب من تمدد الرئة. قد تحفز FBM أيضاً تطور الرئة عن طريق التغييرات الطورية في إجهاد أنسجة الرئة، على أية حال فقد درست دراسات قليلة تأثير IUGR على FBM، على الرغم من أن إحدى هذه الدراسات التي أجريت على أجنة الأغنام IUGR وجدت أن حدوث FBM قد انخفض وأن نسبة الوقت الذي يقضيه "دون تنفس" قد زادت. ثبت جيداً أن نقص الأكسجة الحاد في الجنين يثبط FBM، لكن في ظل نقص الأكسجة المزمن في الدم، تعود FBM إلى تردد وسعة مماثلة لتلك الخاصة بالجنين السوي. في الجنين البشري المقيد النمو نقل نسبة حدوث FBM، ويرتبط هذا بتراكيز الأدينوزين المرتفعة في دم الجنين. بالتالي يبدو أن IUGR (ربما بسبب نقص الأكسجة المزمن ونقص سكر الدم)، قد يكون له تأثير مثبت على FBM؛ وقد يؤثر هذا بدوره على نمو الرئة على الرغم من أن هذا التأثير من المحتمل ليس بسبب انخفاض حجم سائل الرئة.

## الحاجز الدموي والغازي

يتكون الحاجز الدموي والغازي الرئوي من ثلاثة مكونات: الخلايا البطانية، الخلايا السنخية من النوع الأول والأغشية القاعدية المتداخلة والمندمجة؛ تعد هذه الطبقة الرقيقة جداً من الأنسجة بين التجويف السنخي والشعيرات السنخية ضرورية للتبادل الطبيعي للغازات، حيث تحدد خواصها الفيزيائية (السماكة والمساحة الإجمالية) معدل تدفق الأوكسجين وثنائي أكسيد الكربون بين الدم والغاز السنخي ويشار إليها باسم قدرة الانتشار الرئوية. يمكن لنقص التغذية أثناء النمو أن يؤخر الترقق الطبيعي المرتبط بالعمر لحاجز الدم والغاز وربما يرجع ذلك إلى انخفاض معدل إعادة تشكيل الأنسجة في الجدران السنخية.

## المصفوفة خارج الخلية

توفر المصفوفة خارج الخلية ECM (extracellular matrix) للرئة إطاراً للحويصلات الهوائية والممرات الهوائية الموصلة، ولها تأثير عميق على الخصائص الميكانيكية وبالتالي على وظيفة الرئة. تتضمن مكونات ECM الرئيسية في الرئتين الإيلاستين، الكولاجين، البروتيوغليكان وبروتينات الغشاء القاعدي. يعتبر تكون الإيلاستين أمراً بالغ الأهمية لتكون الأسناخ والخصائص المرنة لأنسجة الرئة؛ يوفر الكولاجين قوة شد للرئتين ويعد مكون رئيسي للأغشية السفلية والممرات الهوائية الموصلة؛ يمارس البروتيوغليكانات تأثيراً كبيراً على مطاوعة الرئة وتوازن السوائل بسبب أحجامها الهيدروديناميكية الكبيرة. لهذه البروتينات الهيكلية تأثير هام على الخواص الميكانيكية للرئتين بعد الولادة، ويمكن أن يكون للحالة التغذوية أثناء التطور تأثير مستمر على ECM الرئوي بحيث تتأثر وظيفة الرئة.

## الإيلاستين

يعتبر الإيلاستين أحد البروتينات الهيكلية الرئيسية للأحياز الهوائية الطرفية، ويتم ترميزه بواسطة جين واحد، ويمكن أن يتأثر التعبير عنه بمجموعة من العوامل مثل  $TGF-\beta$ ،  $TNF-\alpha$ ، الكورتيكوستيرويدات، فيتامين D، FGF الأساسي، IGF-1 وحمض الريتينويك. إن تعبير الإيلاستين ضروري للتفرع الطبيعي وتطويع الأحياز الهوائية الطرفية كتكوين الأسناخ. ترتبط زيادة امتثال أنسجة الرئة بوجود الإيلاستين أثناء النمو. يتم التعبير عن التروبولاستين بشكل أساسي من قبل الأرومات الليفية أثناء النمو المبكر للرئة خاصة أثناء تكوين الأسناخ.

من المعروف أن مجموعة من العوامل داخل الرحم وما بعد الولادة المبكرة التي تساهم في IUGR مثل تقييد المغذيات ونقص الأكسجة في الدم تؤثر على ترسب الإيلاستين في الرئة، ففي الأرومات الليفية الرئوية المعزولة قلل نقص الأكسجة (2% O<sub>2</sub>) بشكل عكسي من تنظيم التعبير الجيني للتروبولاستين. لوحظ تأثير مثبت مماثل على اصطناع التروبولاستين في خلايا العضلات الملساء للشريان الرئوي المعزول. يتسبب نقص الأكسجة (12-13% O<sub>2</sub>) زيادة فعالية lysyl oxidase الرئة وهو الإنزيم خارج الخلية المسؤول عن تصالب الإيلاستين والكولاجين. كما يثبط نقص الأكسجة أيضاً قبط الأحماض الأمينية إلى الأرومات الليفية في الرئة البشرية، لكن لم يلاحظ في الجسم الحي وجود تأثير مثبت لنقص الأكسجة على اصطناع الإيلاستين في الفئران النامية.

## الكولاجين

يعد الكولاجين الرئوي ضروري للقوة الميكانيكية لبرانشيم الرئة والمسالك الهوائية الموصلة ويمكن أن يؤثر على مطاوعة أنسجة الرئة، وعلى عكس الإيلاستين يتم تصنيع الكولاجين الرئوي وتفكيكه طوال الحياة، ومن المعروف أنه بعد الولادة يتأثر استقلاب الكولاجين بالحالة التغذوية مثل أن محتوى الكولاجين الرئوي انخفض بشكل كبير في الفئران النامية المغذاة بنظام غذائي منخفض



البروتين. على أية حال فبالنسبة للأجنة يوجد دليل على أن IUGR يدعم التليف. يزيد نقص تأكسج الدم الذي يرافق بشكل عام IUGR تعبير جين طليعة الكولاجين في الأرومات الليفية في الرئة، وقد أظهرت دراسة حديثة أن IUGR في الفئران الثانوي لتقييد بروتين الأم يغير التعبير عن السيتوكينات الالتهابية في الرئة ويزيد من ترسب الكولاجين في برانشيم الرئة والمسالك الهوائية الموصلة. يعتبر الكولاجين الرابع مكوناً رئيسياً للأغشية القاعدية وبالتالي يؤثر على قوة ووظيفة الحاجز الدموي-الغازي في الرئة. مع تقدم النضج يترقق الحاجز الدموي-الغازي مما يسمح بزيادة سعة الانتشار. يضعف IUGR في الأغنام الترقق الطبيعي للحاجز الدموي الهوائي بسبب استدامة الغشاء القاعدي السميك، وقد شوهد هذا في الجنين القريب من فترة الولادة، وفي 8 أسابيع بعد الولادة، ومن الواضح أن هذا التأثير يستمر حتى مرحلة البلوغ.

### **البروتيوغليكانات**

لا توجد بيانات على ما يبدو عن تأثير سوء التغذية أو الأوكسجين على اصطناع البروتيوغليكان في الرئة النامية. ثبت في أنسجة الأوعية الدموية أن نقص الأكسجة يقلل من إنتاج البروتيوغليكان من قبل الخلايا البطانية للشريان الرئوي البقري وخلايا العضلات الملساء في الشريان الأورطي البشري.

### **دور المغذيات الدقيقة في نمو الرئة**

إن المغذيات الدقيقة (المصطلح الجماعي للفيتامينات والمعادن) ذات أهمية كبيرة للجنين النامي وحديثي الولادة؛ وتعتبر فيتامينات A، D، E والسيلينيوم ذات أهمية خاصة لنمو الرئة.

### **حمض الريتينويك**

يلعب فيتامين A (الريتينول) وحمض الريتينويك دوراً مهماً في نمو الرئة أثناء التطور الجنيني من حيث التفاعلات مع الجينوم، ويبدو أن حمض الريتينويك الأكثر فعالية بين الريتينويدات. يؤثر

حمض الريتينويك على العديد من جوانب تطور الرئة بدءاً من التكون المتفرع إلى إعادة التشكيل الهيكلي أثناء عملية تشكل الأسناخ. قد يشارك فيتامين A أيضاً في اصطناع العامل الفعال سطحياً لأن نقص فيتامين A أثناء الحمل يقلل من التعبير عن البروتينات الفعالة سطحياً A، B و C في رئتي الفئران الجنينية.

حظي دور حمض الريتينويك باهتمام كبير في تكون الأسناخ وتجديد الرئة، ويبدو أن هذه التأثيرات يتم التوسط فيها عن طريق اصطناع الإيلاستين؛ حيث يزيد إنتاج الريتينويد الداخلي المنشأ من تعبير التروبولاستين في الزجاج، في حين يقلل نقص فيتامين A أثناء الحمل يقلل تلوخ الإيلاستين elastin staining في رئتي الجنين. يوجد اهتمام كبير باحتمالية أن يكون العلاج بحمض الريتينويك قادراً على تجديد الحويصلات الهوائية في الرئتين البالغتين المصابتين بالنفخ. نظراً لأن الخدج قد يعانون من عوز فيتامين A، فغالباً ما يتم إعطاؤهم فيتامين A لتقليل متطلبات الأكسجين وعلاج إصابات الرئة، ويفترض أن يحدث ذلك عن طريق تعزيز عملية تكون الأسناخ.

### فيتامين D

يرتبط نقص فيتامين D أثناء النمو بخلل في استقلاب الكالسيوم واضطرابات العظام التي يمكن أن تؤثر على وظيفة الجهاز التنفسي في الحياة المبكرة عن طريق أمراض العظام الاستقلابية التي تؤثر على القفص الصدري. يعتبر حالياً أن فيتامين D يؤدي دور في أمراض الرئة والمناعة بتأثير يمكن أن يتوسطها تغيير نمو الرئة. على عكس الرئة الناضجة تمتلك الرئة النامية مواقع ارتباط نوعية لفيتامين D على الخلايا الظهارية السنخية من النوع الثاني، وهناك بعض الأدلة على أن فيتامين D3 يؤدي دور في نضج الرئة من خلال تعزيز اصطناع العامل الفعال سطحياً من قبل خلايا النوع الثاني في القوارض. على أية حال فإن البيانات من رئتي الإنسان ملتبسة وأظهرت

دراسة حديثة عدم وجود فوائد لمكملات فيتامين D قبل الولادة على الصغير عند الأطفال بعمر 3 سنوات.

### فيتامين E

تتعرض الرئة عند الولادة لمستويات عالية من الأوكسجين وبالتالي زيادة مستويات أنواع الأوكسجين التفاعلية، ومن بين العوامل المضادة للأكسدة يعتبر فيتامين E أهم فيتامين محب للدم، كانس للجذور ويحمي أغشية الخلايا من الإصابة بالأكسدة. أشارت بعض التقارير الحديثة إلى أن عوز فيتامين E يؤدي إلى تغير في نمو رئة الجنين وحديثي الولادة، وعلى وجه الخصوص كان هناك اهتمام بالدور المحتمل لفيتامين E في علاج إصابة الرئة وضيق التنفس عند الخدج. نظراً لتراكم فيتامين E في الجنين جنباً إلى جنب مع رواسب الدهون أثناء الحمل المتأخر، فمن المحتمل أن يعاني الخدج من نقص فيتامين E. يتم قبط فيتامين E عن طريق الخلايا السنخية من النوع الثاني وبالتالي قد يؤدي دور في الضائقة التنفسية وأمراض الرئة المزمنة للخداج. لوحظ ارتباط قوي بين BPD، انخفاض مستويات فيتامين E والسيلينيوم في دم الحبل السري عند الرضع الخدج، لكن لم يكن لمكملات فيتامين E للخدج المصابين بـ BPD أي تأثير مفيد.

### السيلينيوم

يعتبر السيلينيوم مهماً لنمو الرئة لأنه ضروري لفعالية glutathione peroxidase (أنزيم مهم مضاد للأكسدة يقلل من hydroperoxidases العضوية وغير العضوية)، ويعمل السيلينيوم بشكل تآزري مع فيتامين E لمنع تكوين البيروكسيد. أدى نقص السيلينيوم التجريبي في الجرذان إلى تغير نمو الرئة ولا سيما ضعف الحاجز السنخي، وتتطور مستويات السيلينيوم المنخفضة عند الخدج الذين يتغذون بالحقن، ولكن بدرجة أقل عند الذين يرضعون لبن الأم، لكن حتى للخدج الأصحاء مستويات أقل من الرضع الناضجين عند 6 أسابيع بعد الولادة. عند الرضع الخدج ترتبط مستويات السيلينيوم

المنخفضة في البلازما بزيادة المراضة التنفسية، لكن فشلت مكملات السيلينيوم للخدج في إنقاذ الاعتماد الوليدي على الأوكسجين مما يشير إلى عدم تحفيز نمو الرئة.

### **التقييد التغذوي ونضج الرئة**

من المعروف أن التقييد الغذائي أو الجوع لدى البالغين يؤثران سلباً على وظائف الرئة وهيكلها من خلال التغييرات في العامل الرئوي الفعال سطحياً أو التحكم في الجهاز التنفسي أو وظيفة عضلات الجهاز التنفسي، ويمكن أن يؤدي سوء التغذية إلى تخرب البروتينات الهيكلية في الرئتين مما قد يؤدي إلى تفاقم أمراض الرئة المزمنة مثل الداء الانسدادي الرئوي المزمن، كذلك من المعروف أيضاً أن سوء التغذية يضعف وظائف المناعة في الرئتين فقد أدى الجوع في الفئران (3 أسابيع من الحرمان من الطعام) وخاصة في الحيوانات الأصغر سناً التي لا تزال تنمو إلى فقدان ECM (الإيلاستين والكولاجين) من الرئتين، كذلك أثرت المجاعة الأقل شدة أيضاً على ECM في الرئة مما أدى إلى انخفاض مرونة الأنسجة. تظهر دراسات القوارض أن للتقييد الكلي للسعرات الحرارية تأثير سلبي أكبر على سلامة الرئة من تقييد البروتين.

## التشوهات الخلقية القصبية الرئوية

تلاحظ مجموعة متنوعة من تشوهات النمو لشجرة القصبة الهوائية والبرانشيم الرئوية في حديثي الولادة، لبعضها أساس وراثي وينتج عنه تشوهات فيزيولوجية منتشرة؛ وإن العديد منها مثل عوز بروتين العامل الفعال سطحياً، خلل التنسج الشعري السنخي ونقص التنسج الرئوي المعمم موصوفة حديثاً وليست في نطاق رعاية جراح الأطفال التقليدي.

مع ظهور التصوير بالأموح فوق الصوتية شبه الروتيني قبل الولادة تم تعلم الكثير عن التاريخ الطبيعي والفيزيولوجيا المرضية لـ (BPMs) (bronchopulmonary malformations)، وتعمل نتائج الأمواج فوق الصوتية حالياً على تغيير العديد من المعتقدات التقليدية وفهم هذه الآفات، علاوة على ذلك أدى تحديد ما قبل الولادة والتوضيح الأكثر دقة لتاريخهم الطبيعي إلى تدخلات جنينية متقدمة. أثرت الدروس المستفادة من التصوير بالأموح فوق الصوتية قبل الولادة أيضاً على التدبير العلاجي لآفات الرئة الكيسية بعد الولادة لأنه تم اكتشاف التشوهات الصامتة سريرياً والتي لم يتم التعرف عليها سابقاً وبوتيرة متزايدة.

## التشخيص والعلاج قبل الولادة

لقد أدى الاستخدام الواسع النطاق للتصوير بالأموح فوق الصوتية قبل الولادة إلى توسيع فهمنا للتاريخ الطبيعي والفيزيولوجيا المرضية لبعض BPMs الأكثر شيوعاً؛ ومع التطور المستمر في التصوير قبل الولادة يشخص حالياً مجموعة واسعة من الآفات كالخراجات الهوائية الجينية والمعوية، الورم المسخي الكيسي، انتفاخ الرئة الفصي الخلقى، رتق القصبات والكتل الرئوية الكيسية من تشوهات مجرى الهواء الرئوية الخلقية (CPAMs) (congenital pulmonary airway malformations) والانحجاز الرئوي القصبي (BPSs) (bronchopulmonary sequestrations) بشكل منتظم. لا يزال من الممكن حدوث الارتباك خاصةً في الجنين المصاب بآفة رئوية كيسية

قاعدية حيث يمكن أيضاً تشخيص الفتق الحجابي الخلقى ( congenital diaphragmatic hernia). سمح التصوير بالرنين المغناطيسي (magnetic resonance imaging) MRI فائق السرعة في الآونة الأخيرة بتمييز أكثر تفضيلاً للعديد من هذه الآفات نفسها بناءً على تقييم تقلباتها التشريحية. بشكل عام أظهر التصوير قبل الولادة لـ CPAMs أيضاً ندرة الحالات الشاذة الأخرى المرتبطة وهي حقيقة مهمة عند التفكير بالخيارات العلاجية.

لا تزال آفة الرئة الكيسية الشذوذ الرئوي الأكثر شيوعاً قبل الولادة (الشكل 4)، وقد أصبح عدم انتظام صدى الأمواج فوق الصوتية لبرانشيم الرئة السمة التشخيصية الأولية للكتل الرئوية الكيسية الخلقية. يمكن تصنيف CPAMs التي تتظاهر نسيجياً من خلال زيادة الورم الغدي في القصيبات التنفسية الطرفية، وفقاً لنتائج الأمواج فوق الصوتية قبل الولادة. تظهر آفات التكيسات الدقيقة على شكل كتلة صدى كثيفة، بينما تظهر الآفات الكيسية الكبيرة التي تتكون إما من كيس واحد سائد أو عدة أكياس ابنة يبلغ قطرها أكثر من 5 ملم بشكل شفاف صدياً وأقل كثافة. على عكس CPAM يتم تعريف BPS من خلال الخصائص المورفولوجية لبرانشيم الرئة غير الوظيفية دون الاتصال بشجرة القصبة الهوائية ومع التروية الدموية الجهازية الشاذة. تعد هذه الخصائص النتائج التشخيصية ذات الصلة السريرية سواء بشكل صارم أو عن طريق التصوير بالأمواج فوق الصوتية قبل الولادة. يظهر BPS مثل بعض CPAMs ككتلة متجانسة الصدى. يمكن أن يكون لـ CPAMs الكيسية الدقيقة وBPSs مظهر متطابق بالأمواج فوق الصوتية في حال لم يتم تحديد الإمداد الدموي الشاذ. يمكن أن يساعد التصوير بالرنين المغناطيسي فائق السرعة للجنين في التمييز بين هاتين الآفتين، لكن ربما يكون التمييز غير ذي صلة في معظم الحالات التي ليس لها مظاهر مرضية نهائية داخل الرحم.



الشكل 4. تُظهر صورة الأمواج فوق الصوتية للجنين آفة كيسية أحادية كبيرة فوق كبد الجنين في الصدر.  
C: آفة كيسية، I: الوريد الأجوف السفلي.

## فحص ما قبل الحمل

يعد فحص ما قبل الحمل المعروف أيضًا باسم زيارة ما قبل الحمل، أحد أفضل الطرق لضمان حمل صحي، يتمثل هدفه بتقييم الصحة العامة وتحديد أي عوامل خطر يمكن أن تعقد الحمل. يمكن أن يشمل فحص ما قبل الحمل أيًا مما يلي:

## التاريخ الطبي للعائلة

سيقوم الطبيب بتقييم التاريخ الطبي لكل من الوالدين البيولوجيين لمعرفة ما إذا كان أي فرد من أفراد الأسرة يعاني من مشاكل طبية مثل ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري أو التخلف العقلي.

## الاختبارات الجينية

سيقوم الطبيب بتقييم أي اضطرابات وراثية محتملة يمكن أن تنتقل إلى الطفل؛ يمكن الكشف عن بعض الاضطرابات الوراثية عن طريق اختبارات الدم قبل الحمل.

## التاريخ الطبي الفردي

لتحديد ما إذا كان للأم أي حالة طبية قد تتطلب رعاية خاصة أثناء الحمل (فقر الدم، الصرع، والسكري، وارتفاع ضغط الدم)؛ لجمع المعلومات حول العمليات الجراحية السابقة؛ وللحصول على معلومات حول حالات الحمل السابقة مثل المضاعفات والخسائر وطول فترة الحمل.

## حالة التطعيم

لتقييم المناعة ضد أمراض مثل الحصبة الألمانية (الحصبة الألمانية) التي يمكن أن تسبب الإجهاض أو العيوب الخلقية، يمكن إعطاء اللقاح قبل ثلاثة أشهر على الأقل من الحمل لتوفير المناعة.

## فحص العدوى

يحدد فحص العدوى ما إذا كانت المرأة مصابة بعدوى تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي، أو عدوى في المسالك البولية، أو أي نوع آخر من العدوى يمكن أن يكون ضاراً بها أو بالجنين.



## خيارات علاج العيوب الخلقية

لا يمكن علاج معظم العيوب الخلقية، ويركز العلاج على التحكم في الأعراض، لكن بالنسبة لبعض الحالات توجد طرق لعلاج عيوب خلقية معينة.

### العلاج الجيني

يحل العلاج الجيني محل الجين المفقود أو المعيب. تعرف أمراض نقص المناعة المشترك الشديدة SCID (Severe combined immunodeficiency diseases) على أنها مجموعة من الأمراض النادرة جداً التي تم استخدام العلاج الجيني لها.

### العلاج بالمعويضات الإنزيمية

الإنزيمات عبارة عن بروتينات ترمز لها الجينات، لذلك عندما يطرر الجين ولا ينتج المنتج الجيني يكون الإنزيم مفقوداً أو معيباً، وتتمثل إحدى طرق علاج هذا النوع من الخلل الجيني في استبدال الإنزيم الذي لا ينتجه الجين، ويعد داء جوشر إحدى الحالات التي تم تطوير العلاج بمعويضات الإنزيم لها.

### علاج ما قبل الولادة

يمكن تشخيص بعض العيوب الخلقية وعلاجها قبل الولادة، حيث يمكن لجراحة ما قبل الولادة على سبيل المثال علاج الأطفال الذين يعانون من انسداد المسالك البولية وأورام الرئة النادرة.