

М.П.Скакун

**АЛКОГОЛЬНІ
УШКОДЖЕННЯ ЕМБРІОНА І
ПЛОДА**

*Лекція для викладачів, курсантів і
студентів медичних і біологічних вузів*

**Тернопіль
Укрмедкнига
2000**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

М.П. Скакун

АЛКОГОЛЬНІ УШКОДЖЕННЯ ЕМБРІОНА І ПЛОДА

Лекція для викладачів, курсантів і
студентів медичних і біологічних вузів

Тернопіль
Укрмедкнига
2000

УДК 618.32-099:616.89-008.441.13

Рецензент: завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільської державної медичної
академії ім. І.Я. Горбачевського
професор ***В.В. Файфура***

Скакун М.П.

Алкогольні ушкодження ембріона і плода: лекція для викладачів, курсантів і студентів медичних і біологічних вузів — Тернопіль: "Укрмедкнига", 2000. — 48 с.

В лекції представлені сучасні дані про вплив етилового спирту (алкогольних напоїв) і продуктів його метаболізму на розвиток ембріона і плода як на структурно-функціональну організацію чоловічих і жіночих статевих залоз. Описані клініка і діагностика алкогольного синдрому плода, вплив етилового спирту на перебіг вагітності і пологів, на стан новонароджених дітей, підрастаюче покоління.

УДК 618.32-099:616.89-008.441.13

© М.П. Скакун, 2000

КОРОТКА ІСТОРИЧНА ДОВІДКА

Історія вживання алкогольних напоїв губиться в глибині віків. Відомості про п'янство і згубний вплив етилового спирту на внутрішньоутробний і післяпологовий розвиток організму відомі давно. Так, з глибокої давнини до нас дійшла легенда, згідно якої зачаття Гефеса — єдиного каліки серед олімпійських богів — відбулося тоді, коли його батько Зевс знаходився у стані сп'яніння. Арістотель характеризував пияцтво як добровільне безумство. Він вважав, що жінки, які постійно пиячать, у більшості випадків народжують подібних до себе дітей. Геліус підкреслював, що ймовірність народження в п'яниці дитини з хорошою головою дуже мала, а вираз Плутарха "один пияк народжує іншого" став крилатим. Л.М. Толстой стверджував, що вино згубно діє на здоров'я людей, благополуччя сім'ї, але найгірше — вбиває душу людей та їх потомство. Відомий російський вчений В.М. Бехтерев підкреслював, що бідність і злочини, нервові та психічні захворювання, виродження потомства — все це є наслідком алкоголізму.

У Карфагені та Спарті існували закони, що забороняли людям, які побралися, вживати спиртні напої аж до 30-річного віку, щоб уникнути можливості зачаття у стані сп'яніння.

Відомо багато фактів, коли масове пияцтво призводило до важких наслідків для суспільства. Було виявлено, зокрема, що через 9 місяців після традиційних винних фестивалів у Швейцарії значно знижувалась народжуваність, а серед дітей, що народилися, зростала кількість ідіотів. При проведенні в 1900 р. перепису населення в цій країні було виявлено 9 тис. розумово неповноцінних людей, причому майже всі вони були зачаті переважно упродовж двох періодів року — під час збору винограду і масниці, коли у великій кількості вживались алкогольні напої.

У США спеціальний комітет з вивчення алкоголізму ще в 1834 році повідомляв, що діти, які народилися у жінок, хворих на алкоголізм, мають "змучений, зморщений та непри-

вабливий вигляд". Багато вчених постійно проявляли стурбованість у зв'язку із зростанням пияцтва серед жінок. Вони стверджували, що "жалюгідні" діти, їх хворобливість, фізична немічність та розумова відсталість є результатом пристрасті одного, тим більше обох батьків до алкоголю.

В 1879 році Long, ґрунтуючись на опитуванні 200 лікарів штату Мічіган (США), прийшов до висновку, що біля 21 % уроджених захворювань і близько 20-30 % психічних порушень є наслідком прямого чи непрямого впливу алкоголю. Sullivan (1899) встановив, що кількість викиднів і передчасних пологів серед жінок, які страждають на хронічний алкоголізм, різко зростає, як і частота випадків епілепсії серед їх нащадків. Rabinovitch (1903) підкреслював, що потяг батьків до алкогольних напоїв корелює з імбецильністю та ідіотією у нащадків. Причому такі наслідки алкоголізму зустрічаються частіше у випадку алкоголізму жінок.

В 1905 році Mc Nichol оприлюднив результати обстеження учнів шкіл Нью-Йорка. Виявилось, що із 6624 дітей, батьки яких зловживали алкогольними напоями, 53 % були "тупицями", тоді як серед 13523 дітей, батьки яких алкоголь не вживали, таких було лише 10 %. В 1907 році Aiken повідомив, що в одній сім'ї спочатку народилося троє здорових дітей, потім ще троє психічно хворих. Причому неповноцінні діти народилися після того, як їх батько призвичаївся до алкоголю. В 1923 році Mellroy писала, що алкогольна інтоксикація часто викликає викидні, передчасні пологи і мертворожденість. Вона стверджувала, що плацента є захисним бар'єром від впливу багатьох токсичних речовин на зародок, але не алкоголю.

Наукове вивчення негативного впливу етилового алкоголю на потомство розпочалося з другої половини XIX століття у зв'язку з прогресом в галузі фізіології та медицини. Разом з тим, навіть у 40-50 роках XX століття продовжувалися публікації, особливо в Англії і США, в яких стверджувалось, що алкоголь не впливає негативно на потомство.

На сучасному етапі вже не викликає сумніву, що алкоголь проявляє різнобічну негативну дію на внутрішньоутробний розвиток організму. У жінок, що страждають на алкоголізм, майже завжди спостерігається негативний вплив цієї пристрасті на перебіг вагітності, пологи і стан новонародженої дитини. Виявляється підвищення частоти розсмоктування зародків, порушення дозрівання ембріонів та плодів, передчасні пологи, висока післяпологова смертність, ураження нервової системи в дітей, що вижили та ін.

В кінці 60-х і на початку 70-х років ХХ століття увагу дослідників привернули специфічні вади і порушення розвитку дітей, що народились в жінок, які зловживали алкогольними напоями. Народження дітей з такою патологією можливе лише у тих жінок, які продовжували вживання алкогольних напоїв під час вагітності, тим більше хворих на алкоголізм.

В 1973 році Jones і співавтори описали 8 дітей, які народилися у жінок, хворих на алкоголізм. Вони мали дефекти лиця і черепа, кінцівок і серцево-судинної системи. Ці вади поєднувались з недостатністю росту і розвитку. В повідомленні акцентувалась увага на наявність залежності між алкоголізмом вагітних жінок і морфогенезом їх нащадків.

В цьому ж році Jones і Smith повідомили ще про 3 випадки алкогольного внутрішньоутробного ушкодження, яке вони назвали "алкогольним синдромом плода" (АСП). Це особливий тип поєднання вроджених дефектів і порушення фізичного і розумового розвитку дітей алкогольної етіології. В одному із цих випадків жінка до своєї алкогольної пристрасті народила 7 здорових дітей, які розвивалися нормально. Потім, в період захворювання на алкоголізм протягом 6 років у неї було 3 самовільних викидні. Четверта вагітність завершилась народженням дитини з алкогольним ураженням. При обстеженні матері був виявлений цироз печінки і аліментарна анемія, біла гарячка. До цього вона двічі знаходилась в лікарні з кровотечами із стравоходу.

Маса тіла у цього новонародженого досягла лише 2020 г, що відповідає 34 тижню вагітності, довжина тіла — 43 см, що характерно для 32-34 тижнів, окружність головки — 29 см. У дитини був виражений гірсутизм, особливо на лобі, мікрофтальм, довжина очної щілини правого ока — 1,1 см, лівого — 1,2 см. Легкий систолічний шум свідчив про дефект міжшлуночкової перегородки серця. Відразу ж після народження розвинулась дихальна недостатність, яка продовжувалась 5 діб. Не дивлячись на добрий догляд, за перші 4 тижні дитина прибавила в масі тіла лише 410 г, довжина тіла залишилась попередньою.

Невдовзі публікації щодо АСП стали систематичними в багатьох країнах світу.

ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ НА СТАТЕВІ ЗАЛОЗИ

Етиловий спирт негативно впливає на структуру і функцію статевих залоз, особливо у чоловіків. В досліджах на тваринах встановлено, що тривале споживання його призводить до значних змін морфологічного і функціонального їх стану. Маса яєчок зменшується майже наполовину, порушується цілість базальної мембрани сім'яних каналців, зменшується висота сперматогенного епітелію і їх діаметр, як і кількість зародкових клітин. Велика кількість таких клітин відокремлюється в сім'яну рідину. Багато сперматозоїдів не встигає сформуватися, залишаючись недозрілими. Частіше виявляються їх аномалії: відсутність головки, хвостика, ротація головки тощо. Може настати атрофія каналців на фоні значного набряку інтерстиціальної тканини. Як відомо, провідним показником функції статевих залоз у чоловіків є інтенсивність сперматогенезу, яка визначається кількістю сперматозоїдів в еякуляті і їх станом. У здорових осіб кількість сперматозоїдів коливається в значних межах, від 40 млн. до 600 млн. в 1 мл еякуляту; активна рухливість їх — від 35 % до 90 %. Через зловживання спиртними напо-

ями сперматогенез гальмується, що проявляється зменшенням кількості сперматозоїдів: при помірному вживанні протягом 1-10 років — із 185 млн.мл до 145 млн.мл, а протягом 11-38 років — до 66 млн.мл. Показниками негативної дії етилового спирту на чоловічі статеві залози є також зрушення у вмісті 17-кетостероїдів в сечі і активності фосфатаз в крові. У осіб, які вживають етиловий спирт рідко і в помірній кількості, вміст 17-кетостероїдів знижується в середньому з 22,2 мг на добу до 20,0 мг на добу, систематично і в значній кількості — до 13,3 мг на добу. При цьому активність кислої фосфатази зменшується відповідно на 62,5 % і 70,6 %, а лужної фосфатази — на 40,7 % і 46,6 %. Етиловий спирт негативно впливає також на запліднювальну активність сперматозоїдів, навіть в концентраціях, які створюються при звичайному сп'янінні.

Гіпогонадізм у чоловіків, який розвивається під впливом етилового спирту, є наслідком як прямої дії його на структурні елементи статевих залоз, так і на гормональну регуляцію їх функції. Клінічними обстеженнями людей і дослідями на тваринах встановлено, що при гострій і хронічній алкоголізації страждає синтез і метаболізм тестостерону, у зв'язку з чим вміст його в плазмі крові знижується. Внутрішньоочеревинне введення тваринам етилового спирту в дозі 1,5 г/кг маси тіла призводить до зменшення концентрації цього гормону в плазмі крові в 4 рази.

Гландулоцити яєчок дуже чутливі до етилового спирту. Про це свідчать дані, які отримані в дослідях на ізольованих статевих залозах і суспензії ізольованих glanduloцитів яєчок. Виявилось, що продукція тестерону в перфузованих статевих залозах при введенні в перфузат етилового спирту в концентрації 0,5-1,5 г/л зменшується в середньому в 1,5-2 рази, а ацетальдегіду в концентрації 0,3 мкмоль/л — в 3-4 рази.

Крім прямого впливу етилового спирту на біосинтез тестостерону в glanduloцитах яєчок — він порушує також центральну регуляцію цього процесу і метаболізм гормону. В дослідях на тваринах показано, що при гострій алкогольній інтоксикації активуються рецептори гонадотропінів перед-

ньої частки гіпофіза, тим самим підвищується чутливість статевих залоз до регуляторного гормонального стимулу. Через це підвищується продукція тестостерону. Але при тривалій дії спирту, навпаки, ці рецептори гальмуються, синтез тестостерону пригнічується. Ці дані співпадають з відомими клінічними спостереженнями про стимулюючий вплив малих кількостей етилового спирту на гормональну функцію статевих залоз у чоловіків, як і стероїдозалежне гальмування сперматогенезу при тривалому зловживанні алкогольними напоями.

Значні зміни з боку статевих залоз у чоловіків настають при алкоголізмі. У них знижується лібідо, розвивається імпотенція, проявляються ознаки гінекомастії, зменшується величина яєчок, передміхурової залози, виникає олігоспермія, стерильність. Частота виникнення цих ознак знаходиться в прямій залежності від інтенсивності зловживання алкогольними напоями. До періоду максимального зловживання такі порушення статевої функції у чоловіків зустрічаються в кожного третього, в період максимального зловживання — у 86 %, після припинення вживання алкогольних напоїв — у 41 %. Встановлено, що при вживанні менше 0,8 л або більше 3,2 л етилового спирту в тиждень порушення ерекції під час максимального зловживання спостерігається відповідно у 33 % і 71 % хворих, а після відмови від нього — у 11 % і 43 %. Відновлення статевої функції в зрілому віці настає швидше, ніж у молодому. В середньому імпотенція розвивається у 45 % хворих. У осіб, які пристрастилися до алкогольних напоїв до 18-літнього віку і продовжували зловживання ними строком до 10 років, кількість сперматозоїдів в еякуляті не перевищувала 20 млн. мл, а після 18 років — 62 млн. мл, більше 10 років зловживання — 45 млн.мл, при нормі 112 млн. мл.

Протягом багатьох років у хворих на алкоголізм фемінізація ставилась в патогенетичний зв'язок лише з цирозом печінки. Але згодом було встановлено, що імпотенція, неплідність, атрофія статевих залоз, гінекомастія, зміни волосяного покриву тіла спостерігаються і у тих хворих на алко-

голізм, у яких структура і функція печінки не порушена, або змінена в незначній мірі.

Слід вважати, що поява ознак фемінізації у чоловіків, які страждають на хронічний алкоголізм, настає у зв'язку з тим, що, по-перше, гальмується синтез тестостерону в статевих залозах, по-друге, пригнічується виділення гонадотропних гормонів передньою часткою гіпофіза, які регулюють їх функцію, по-третє, прискорюється метаболізм тестостерону в печінці і, по-четверте, прискорюється утворення і накопичення жіночих статевих гормонів в наднирниках. Ефект дії естрогенів зростає навіть в умовах нормального їх рівня в крові через гіперчутливість тканин, зокрема статевих залоз, до естрогенів. Молекулярною основою цього явища є збільшення кількості специфічних для цих гормонів рецепторів.

Гіпоандрогенність і неплідність розглядають як наслідок двостадійного синдрому, обумовленого дією етилового спирту. Перша стадія — це зворотне пригнічення біосинтезу тестостерону і гальмування сперматогенезу. Друга стадія — завершальний етап тривалого вживання алкогольних напоїв. Характеризується вона незворотними ушкодженнями печінки і статевих залоз, які дестабілізують механізми біосинтезу, метаболізму і екскреції стероїдних гормонів у хворих на хронічний алкоголізм. Все це завершується незворотнім ушкодженням специфічних елементів статевих залоз.

Етиловий спирт впливає також на структурно-функціональну організацію жіночих статевих залоз. За наявності гострої алкогольної інтоксикації у них може збільшитися латентний період оргазму, ослаблення його тощо. І навпаки, може зростати сексуальне збудження, як і задоволення від оргазму. На відміну від чоловіків у жінок в меншій мірі порушується гормональна регуляція статевої функції.

При тяжкому алкоголізмі у жінок зростає потяг до сексуального життя, рідше використовуються засоби для попередження вагітності, зникає прагнення до материнства, полегшується встановлення відносин з чоловіками. Вони рідше вагітніють, у них важче зберегти її. У жінок, які страждають

на алкоголізм, нерідко розвивається дисфункція яєчників: розвиваються гіперменорея, олігоменорея, аменорея. Вони можуть перероджуватися, продукувати незрілі яйцеклітини тощо.

ТЕРАТОГЕННА, ЕМБРІОТОКСИЧНА І ФЕТОТОКСИЧНА ДІЯ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ

Вплив хімічних, фізичних і біологічних факторів довкілля на внутрішньоутробний розвиток організму в різні строки вагітності проявляється в неоднаковій мірі і з різними наслідками. Зокрема, реакція ембріонів не направлена на захист і відновлення пошкоджених частин тіла або окремих органів. Якщо при цьому вони не гинуть, а продовжують розвиватися, то у новонароджених дітей виявляються відповідні дефекти. Несприятливий вплив агентів довкілля на ембріони, який призводить до пригнічення його розвитку або загибелі, визначається як ембріотоксичний. Досить важкі прояви ембріотоксичної дії хімічних, променевих чи інших агентів на розвиток ембріонів завершується різноманітними аномаліями.

Під аномаліями, або вадами розвитку, розуміють сукупність різноманітних відхилень від нормальної будови організму. Вони можуть проявлятися як в процесі внутрішньоутробного розвитку, так і невдовзі після народження дитини. Найбільш важкі вади розвитку відрізняються значними порушеннями форми тіла. Називають їх вродженим каліцтвом. Вони часто несумісні з життям. Тому багато з них гине до народження або невдовзі після нього. Дія хімічних речовин на внутрішньоутробний розвиток організму, яка завершується появою значних аномалій, визначається як тератогенна.

На відміну від ембріонів плоди людей і тварин на дію агентів зовнішнього середовища реагують специфічними реакціями захисту і компенсації. Ці реакції близькі або ідентичні тим, які спостерігаються після народження дитини. Порушення, які виникають, можуть поступово зникати. Для

цього періоду внутрішньоутробного розвитку менш характерна поява аномалій розвитку. В цей час дія хімічних речовин і фізичних факторів полягає переважно в порушенні його загального розвитку. Менш інтенсивний ріст і розвиток плода проявляються в народженні дитини з меншою, ніж в нормі, масою тіла і ростом. Така дія різноманітних факторів зовнішнього середовища на внутрішньоутробний розвиток організму визначається терміном фетотоксичної дії.

В доімплантаційний період розвитку (перші 7-8 діб), не дивлячись на відсутність безпосереднього зв'язку заплідненої яйцеклітини з маткою жінки, деякі хімічні агенти можуть впливати відповідним чином на неї. Із лікарських засобів це, перш за все, естрогени, серотонін, простагландини, амінокислоти, іони лужних і лужноземельних металів тощо. Можливе пошкодження яйцеклітини, що ділиться, циклофосфаном та іншими цитостатиками. Багато яйцеклітин, які під дією цих засобів, гине в період імплантації і пізніше. Можлива загибель окремих клітин зародка, які пізніше заміщуються здоровими. В таких випадках ембріогенез проходить нормально.

Під час імплантації чутливість зародків до будь-яких патогенних впливів зовнішніх факторів різко зростає (1-й критичний період), особливо до гіпоглікемізуючих сульфаніламідів, як і засобів, які застосовуються для лікування злоякісних новоутворів. Внаслідок їх дії надійна імплантація стає неможливою, часто настає загибель зародків (ембріотоксична дія).

Для стадії плацентації і органогенезу, яка завершується у людей в кінці 3-4 міс. внутрішньоутробного розвитку, характерний високий рівень обміну речовин та інтенсивна диференціація органів. На цій стадії найбільш небезпечним періодом вважають перші 3-6 тижнів (2-й критичний період). В цей час хімічні агенти можуть викликати загибель ембріона або появу різноманітних аномалій розвитку через безпосередній вплив на структурні елементи тих органів, які в цей час знаходяться в стані найбільшої активності. Через це один і той же хімічний агент з тератогенними властивостями

може викликати множинні аномалії. Найбільш небезпечними строками органогенезу вважають: для нервової системи — 18-й день після запліднення, серця — 17-38-й дні, очей — 25-38-й, кінцівок — 25-35-й, статевих органів — 36-180-й дні.

Численні аномалії розвитку виникають при тривалому вживанні тератогенних речовин, причому в ранні строки органогенезу. Тератогенний ефект звичайно виникає при дії хімічних агентів порівнянно в невеликих дозах, тоді як ембріотоксичний — лише у випадку значної і тривалої інтоксикації організму.

В генезі аномалій розвитку важливе значення мають не тільки доза і час впливу тератогенного засобу на організм вагітної жінки, але й генетичні фактори. Про це свідчать результати дослідів на тваринах. Так зазначено, що після введення кортизону в дозі 62,5 мг/кг маси тіла на 11-14-й день вагітності розщеплення верхнього піднебіння виникає у всіх мишей лінії А/ґах, тоді як у мишей лінії СВА — тільки у 12-20 % випадків. Взаємні пересадки ембріонів з наступним уведенням кортизону в тій же дозі призводили до аналогічних результатів: у пересаджених ембріонів, взятих від мишей лінії А/ґах, але вирощених в матці мишей лінії СВА, частота цієї аномалії не зменшувалась і навпаки.

Плодний (фетальний) період внутрішньоутробного розвитку у людей продовжується до 40-го тижня вагітності, тобто до пологів. Особливістю його є пониження чутливості плода до будь-яких пошкоджуючих факторів зовнішнього середовища через становлення і укріплення адаптації і появи властивості дифенційовано реагувати на їх дію. Зокрема, реакція плода на хімічні речовини позначається степінню зрілості відповідних органів, систем, ферментів і рецепторів. В міру їх дозрівання такі речовини починають викликати специфічні ефекти. Крім того, вони можуть порушувати адаптаційні механізми, що нерідко проявляється симптомами внутрішньоутробної гіпоксії. В останньому триместрі вагітності чутливість плода до деяких засобів, зокрема антикоагулянтів, резерпіну, антибіотиків та ін., прогресивно зростає.

В плідний період можливе виникнення аномалій розвитку лише зовнішніх статевих органів у плода жіночої статі (несправжній чоловічий гермафродитизм). Ця патологія виникає під впливом андрогенних і гестагенних засобів. Таке ускладнення обумовлено пізнім завершенням формування статевих органів у зародків.

Негативна дія хімічних речовин на плід може бути і прямою. Вони, викликаючи ряд нейрогуморальних і біохімічних зрушень в організмі вагітних жінок, тим самим можуть порушувати кровообіг і функції плаценти, що може несприятливо відбиватись на розвитку плода.

З фармакологічної і токсикологічної точок зору самостійне значення має період, який охоплює останні дні перед пологами і перші дні життя новонароджених дітей. В цей час можлива небажана дія лікарських препаратів на плід і новонароджену дитину, які вводять вагітним жінкам, зокрема етилового спирту, прийнятого безпосередньо перед пологами, або під час пологів. Такі засоби, поступивши до плода трансплацентарним шляхом під час пологів, можуть тривалий час циркулювати в організмі новонароджених дітей.

Вживання алкогольних напоїв під час вагітності, тим більше зловживання ними, може бути причиною дуже важких наслідків, перш за все, для нащадків. В числених досліджах на лабораторних і сільськогосподарських тваринах виявились такі порушення як пренатальна гіпотрофія, різноманітні аномалії розвитку, сповільнення постнатального розвитку, порушення морфогенезу і функцій головного мозку та ін. Ці наслідки визначаються інтенсивністю алкогольного зловживання і стадією ембріонального розвитку.

На предімплантаційній стадії під впливом етилового спирту проникнення заплідненої яйцеклітини в децидуальну оболонку може не статися. Негайна загибель таких клітин настає безпосередньо після введення етилового спирту в порожнину матки. Розвиток заплідненої яйцеклітини, яка знаходиться в середовищі культивування, тобто поза материнським організмом, починає порушуватись вже при кон-

центрації етилового спирту 0,1 мг/мл. В міру збільшення вмісту цього спирту в такому середовищі ембріотоксичний ефект переходить в ембріолетальний.

Досить небезпечне вживання алкогольних напоїв в 1-му критичному періоді, бо етиловий спирт негативно впливає на імплантацію. Вона може виявитись ненадійною. При цьому страждає живлення зародка, що негативно відбивається на його розвитку. Багато з них гине і розсмоктується.

На стадії плацентації і органогенезу проявляються не тільки ембріотоксичні (ембріолетальні), але й тератогенні властивості етилового спирту. Порушуючи розвиток ембріона на цій стадії внутрішньоутробного розвитку організму, етиловий спирт може загальмувати ріст його, викликати загибель або порушити розвиток, в результаті чого можуть виникнути численні аномалії.

Характер і частота аномалій у нащадків тварин залежить від стадії ембріонального розвитку, шляху надходження етилового спирту в організм, його кількості, тривалості і ступеня алкогольної інтоксикації тощо. Введення етилового спирту мишам на 7-8 день вагітності викликає в їх нащадків аномалії лицевої частини голови, а на 9-10 день — дефекти кінцівок. Тератогенний ефект етилового спирту при внутрішньоочередивному введенні проявляється в більшій мірі, ніж при внутрішньошлунковому. За 2-кратного введення однакових кількостей етилового спирту з інтервалом 4 год кількість аномалій у нащадків буде більшим ніж при введенні з інтервалом 6 год.

Поруч з прямим впливом на клітинні елементи ембріона етиловий спирт, як і ацетальдегід, пошкоджує плаценту. Порушується мікроциркуляція, проявляються дистрофічні зміни, страждає васкуляризація, особливо хоріона. Виникають від'ємний кисневий баланс і плацентарна гіпоксія плода. Порушується також проникнення через плаценту необхідних для зародка амінокислот — аланіну, лейцину, лізину тощо.

В міру росту і диференціації органів і систем фетотоксична дія етилового спирту стає все більш специфічною. На пе-

редній план виступають порушення адаптаційних механізмів плода, що проявляється у вигляді внутрішньоутробної гіпоксії. В останньому триместрі вагітності чутливість плода до етилового спирту прогресивно зростає. Але в плодному періоді тератогенна дія його не проявляється. Частим наслідком ембріотоксичної і фетотоксичної дії етилового спирту є самовільні викидні, передчасні пологи, ускладнення їх.

Пренатальний вплив етилового спирту в значній мірі відбивається на структурі і функції багатьох органів і систем плода і новонароджених, особливо головного мозку, кровотворення, печінки та ін.

Головний мозок відрізняється дуже високою чутливістю до етилового спирту, яка проявляється в значних морфологічних і функціональних порушеннях. У новонароджених тварин знижується здібність до навчання, за будь-якими тестами, послаблюються рефлекси, гальмується спонтанна рухова активність. Уповільнюється також процес переробки позитивних рефлексів в негативні, значно порушуються біопотенціали в лобній і потиличних ділянках мозку. Етиловий спирт затримує розвиток нервових елементів головного мозку. За пренатальної дії його у нащадків тварин виявляється сплюснення закруток кори великих півкуль мозку, їх незрілість, пошкодження нейронів в окремих коркових полях і базальних ядрах, набряк і розширення кровоносних судин, геморагії.

В найбільшій мірі пошкоджуються нейрони лобної ділянки кори. Поряд із зрілими гліальними клітинами, виявляється скупчення незрілих нейроцитів. Їх цитоплазма багата рибосомами і полісомами, цистерни ендоплазматичного ретикулулу розширені. В нейроцитах зустрічаються великі мітохондрії і лізосомоподібні тільця. Спонгіоміобласти бідні на цитоплазму, містять багато цитоплазматичних органел, не мають відростків. Спостерігається спазм одних і розширення інших судин, периваскулярний набряк, затримка дозрівання клітинних елементів кори, перевантаження клітин із світлими ядрами і темною гомогенною цитоплазмою, збіль-

шення профільного поля великих нейронів і зменшення їх ядер. Зустрічаються також ознаки дистрофії нейронів, недозрілі 2-3-ядерцеві клітини тощо.

У людей етиловий спирт також порушує розвиток багатьох структур головного мозку. У нащадків жінок, які протягом вагітності вживали алкогольні напої, виявляються грубі пошкодження його. Зустрічаються випадки недостатнього розвитку склепіння великих півкуль, мозочка і мозолистого тіла, гідроцефалія, відсутність судинних сплетень шлуночків. Ушкодження головного мозку і недорозвиток мозочка нерідко поєднується зі значним розширенням спинномозкового каналу. Зустрічаються випадки майже повної відсутності тканини мозку, як і кісток потиличної частини черепа. Нетипове розміщення клітинних шарів в корі великих півкуль головного мозку свідчить про порушення міграції нейронів під час внутрішньоутробного розвитку. Вважають, що найбільш загальним проявом структурних аномалій головного мозку у хворих на алкогольний синдром плода є порушення нейрональних і гліальних міграційних процесів, особливо в поверхневих шарах мозку.

Дуже ранима і система кровотворення. Пренатальний вплив етилового спирту викликає порушення у всіх кровотворних органах і ланках гемопоезу. Вони проявляються зменшенням об'єму еритроцитів і вмісту гемоглобіну, зменшенням кількості ретикулоцитів в периферичній крові, як і кількості еритроїдних клітин в кістковому мозку. Спостерігається також гальмування гранулоцитопоезу: в периферичній крові зменшується кількість нейтрофільних гранулоцитів, що відбивається на загальній кількості лейкоцитів. В мієло- і лієнограмах кількість клітин гранулоцитарного ряду також зменшується.

Значні порушення виявляються в клітинному складі органів кровотворення — кісткового мозку, селезінки і печінки. В кістковому мозку новонароджених дітей зменшується загальна кількість еритроїдних клітин, зокрема молодих форм, як і клітин гранулоцитарного ряду. Суттєвих змін у

вмісті лімфоцитарних клітин не виявляється. В селезінці кількість молодих еритроцитів, навпаки, перевищує контрольні показники при незмінній загальній кількості еритроїдних клітин. Кількість гранулоцитів, як і клітин лімфоцитарного ряду, зменшується. В печінці виявляється збільшення загальної кількості еритроїдних клітин, включаючи молоді форми, очевидно, у зв'язку з компенсаторною реакцією організму на руйнацію їх в кістковому мозку, яка викликається етиловим спиртом.

Участь печінки в компенсації порушень, які виникають під дією етилового спирту в інших органах, ще не свідчить про нечутливість їх до цього засобу при пренатальному впливові. У плодів виявляються значні порушення ультраструктури гепатоцитів, особливо мітохондрій. Збільшуються розміри і варіабельність їх форм, визначається дезорієнтація крист, в матриксі pojawiaються паракристалічні включення. В цитоплазмі гепатоцитів міститься велика кількість аутофагічних вакуолей із щільним матеріалом, краплі жиру, мієлінові тільця і залишки мітохондріальних крист.

За даними С.Ю. Козачука і І.Р. Баріяка (1982), в зародковій печінці тварин, які попали під вплив 10 %, а тим більше 40 % розчину етилового спирту, розвивається вакуольна дистрофія гепатоцитів. Підвищується проникність судин, pojawiaються периваскулярні набряки, порушується трофіка і метаболізм гепатоцитів, зникає глікоген. Сповільнюється диференціація клітин еритропоетичного ряду. Формування кров'яних острівців здійснюється переважно за рахунок малодиференційованих клітин. Варіюють розміри і форма мітохондрій, переважають "гантелеподібні" мітохондрії. Розширюються структури ендоплазматичного ретикулула, порушується цілісність їх мембран, pojawiaються набряклі довгасті і округлодовгасті цистерни з темним і світлим матриксом. Зменшується кількість фіксованих рибосом. Кількість лізосом невелика. Деякі з них збільшені, набряклі. Ядра невеликі, круглі зі світлим матриксом. Виявляються ознаки ущільнених ядерцевих компонентів.

Отже, результати числених експериментів і клінічних спостережень свідчать про наявність у етилового спирту різко виражених ембріотоксичних і тератогенних властивостей. Результати їх стверджують про абсолютну несумісність вагітності і вживання етилового спирту.

ВПЛИВ ЕТИЛОВОГО СПИРТУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ, СТАН ПЛОДА І НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Про несприятливий вплив етилового спирту на перебіг вагітності відомо давно. Проте така дія його в ранні терміни вагітності у людей вивчена недостатньо через пізню діагностику. Поряд з тим добре відомо, що втрата гамет починається вже з моменту овуляції, а запліднюється лише близько 90 % яйцеклітин, які зустрілися із сперматозоїдами. Крім того, близько 10-15 % вже запліднених яйцеклітин не імплантуються. Вважають, що запліднення у людей завершується народженням живої дитини лише в одному з трьох випадків. В якій мірі зростає втрата яйцеклітин і зародків на ранніх стадіях ембріогенезу під впливом гострої і хронічної алкогольної інтоксикації невідомо. З огляду на результати дослідів на тваринах, ця втрата дуже велика.

Найближчими наслідками ембріотоксичної дії етилового спирту на вагітних жінок є загибель запліднених яйцеклітин і ембріонів, затримка їх росту і розвитку, порушення ембріогенезу, спонтанні викидні, мертвонароджуваність. С.З. Пашенков (1981) стверджує, що у жінок, які зловживають алкогольними напоями, вагітність в 60 % випадків завершується індукованими викиднями, в 12 % — спонтанними викиднями і мертвонароджуваністю.

П.Т. Лещинським (1983) проведений аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плодів і новонароджених дітей у 607 жінок, які вживали алкогольні напої: у 475 — до і протягом всієї вагітності (I група) і у 132 — в період можливого запліднення (II група). Дані, які представлені в таблиці, дають

право стверджувати, що алкогольна інтоксикація негативно впливає на стан вагітної жінки, плода і новонародженої дитини. У таких жінок частіше виявляються порушення менструального циклу, а при наявній вагітності – порушення її перебігу й пологів, а також серйозні зміни стану плода і новонародженої дитини.

Таблиця 1. Вплив вживання алкогольних напоїв на перебіг вагітності і пологів, стан плодів і новонароджених дітей (M±m) (П.Т. Лещинський, 1983)

ПОКАЗНИКИ	У жінок, які не вживали алкогольні напої (контр-роль)	У жінок, які вживали алко-гольні напої до і протягом вагітності	У жінок, які вживали алко-гольні напої в період можли-вого заплід-нення
З боку вагітної жінки			
Токсикози I і II половини вагітності	4,47±1,29	26,32±2,02	25,0±3,76
Несвоєчасне відходження навколоплідних вод	12,00±2,05	36,21±2,20	34,85±4,14
Передчасні пологи	2,04±1,42	22,32±1,91	9,89±1,36
Запізнілі пологи	1,60±0,79	26,51±3,80	2,27±1,29
Слабкість пологової діяльності	12,00±2,05	19,16±1,80	12,87±2,91
Розрджуючі операції	1,60±1,09	8,42±1,27	11,36±2,76
Патологічна кровотеча	9,60±1,86	16,00±1,68	13,62±2,98
Внутрішньоматкові втручання	4,80±1,35	11,16±1,44	12,12±0,24
Травматизм матері	14,00±2,19	35,16±0,10	24,24±3,72
З боку плода і новонародженого			
Гіпоксія плода (0-6 балів за шкалою Апгар)	1,20±0,68	13,47±1,56	14,39±3,05
Народження дітей з невеликою масою тіла (до 2500 г) і гіпотрофічних дітей	2,40±0,96	21,90±4,89	29,54±3,97
Втата маси тіла більше 100 г	18,70±2,43	50,69±2,40	49,15±4,60
Муміфікація і відокремлення пуповинного залишка на 5 добу і пізніше	21,69±2,61	62,27±2,33	68,55±4,27
Захворюваність новонароджених	3,21±1,11	9,95±1,44	9,32±2,67
Частота аномалій розвитку	-	8,42±1,27	6,80±2,19
Мертвонароджуваність	0,40±0,39	9,05±1,31	10,60±2,67
Рання неонатальна смертність	0,80±0,56	3,47±0,84	2,27±1,30

Зловживання алкогольними напоями — причина численних порушень з боку плаценти. Зменшується її маса, як і плодно-плацентарний кофіцієнт, настає нерівномірне кровонаповнення котиледонів, величина яких має численні відхилення від норми, pojawiaються вогнища білого інфаркта і міжворсинчасті тромби. Виявляються морфологічні зміни в різних відділах материнської і плідної частин плаценти у вигляді дистрофії клітинних елементів децидуальної оболонки, синтитіального покриву ворсинок. Порушується васкуляризація, формування ангіоматозних і безсудинних ворсинок. Вони стають повнокровними, набряклими, склерозованими. Зміни в судинах носять деструктивно-проліферативний характер, стінки їх склерозовані, в судинах наявні тромби. Для міжворсинчастого простору характерна нерівномірна ширина, повнокровність, наявність еритроцитів, вогнищ фібриноїду. Окремі ворсинки склеєні між собою, що пізніше призводить до формування псевдоінфарктів.

Ці зміни в плаценті негативно відбиваються на розвитку плода. Порушуючи закладку і формування судинної системи, етиловий спирт тим самим може призвести до зменшення кількості судин у пуповині, ангіоматозу. Найбільш тяжкі зміни настають у плаценті тих жінок, які вживають алкогольні напої до і під час вагітності, остання часто ускладнюється пізнім токсикозом.

Зміни в плаценті, що виникають під впливом етилового спирту, призводять до її недостатності, яка, в свою чергу, веде до гіпоксії плода, гіпотрофії, нерідко асфіксії плода і новонародженої дитини.

Прогрес у вивченні питання про вплив етилового спирту на плід під час пологів зумовлений спробою широкого використання цього алкоголю за кордоном для профілактики передчасних пологів, їх знеболення і попередження розриву матки через стрімке наростання пологової діяльності. Виявилось, що прийом алкогольних напоїв або введення в вену розчину етилового спирту в останні дні вагітності, а особливо в останні години перед пологами, може значно

погіршувати життєдіяльність плода і новонародженої дитини. В кожному випадку прийому алкоголю вагітною жінкою безпосередньо перед пологами призводить до призупинки рухливості плода, різкого пригнічення збудливості дихального центру. У новонароджених дітей спостерігається значне пригнічення дихання, особливо при масі тіла до 2000 г. Смертність серед таких дітей значно зростає, особливо у випадку народження їх з масою тіла до 1000-1500 г. Поряд з цим під час пологів алкоголь може різко пригнітити пологову діяльність матки, що може стати причиною важкої асфіксії новонароджених дітей.

Етиловий алкоголь, що проник через плаценту в кров'яне русло плода перед пологами чи під час них, довго циркулює в організмі новонародженої дитини, причому в значних концентраціях. Jung і співавтори (1980) описали випадок смерті дитини через 56 год після народження. Мати її перед пологами випила певну кількість горілки. Через 5 год в крові новонародженого вміст алкоголю становив 153,2 ммоль/л, через 22 год — 82,7 ммоль/л, через 52 год — 21,1 ммоль/л. У матері він був набагато нижчим: через 6 год після пологів — 102,7 ммоль/л, а через 22 год — лише 11,7 ммоль/л. У цієї дитини показник гіпоксії за шкалою Апгар не перевищував 2 балів на 1-й хвилині і 3 бала — на 5-й. Лабораторно виявлені ознаки гострого метаболічного ацидозу.

Отже, слід вважати шкідливим використання етилового спирту в акушерській практиці з метою втручання в пологовий процес.

ЧАСТОТА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ ПЛОДА

Частота цього захворювання визначається рівнем споживання алкогольних напоїв у країні, поширеністю пияцтва і алкоголізму серед жінок. Найбільш широке споживання таких напоїв припадає на країни Західної Європи (Португалія, Франція, Італія, Швейцарія, Німеччина та ін.), а також

США, Австралію. Природно, що в цих країнах АСП зустрічається частіше, ніж у регіонах з низьким споживанням алкогольних напоїв. Є підстави стверджувати, що у зв'язку з ростом пияцтва і алкоголізму кількість новонароджених з АСП збільшується з кожним роком.

Точні дані про частоту АСП в різних країнах відсутні. Французькі автори Samaille і Samaille (1977) в 1976-1977 роках обстежили 6927 дітей, серед яких виявили 20 осіб з АСП. Olegart і співавтори (1979) протягом 1,5 року вивчали стан здоров'я 7600 новонароджених. Було виявлено 24 дитини з порушеннями морфогенезу, у половини із них з ознаками АСП. Cadotte (1982) стверджує, що у Франції це захворювання зустрічається у 4 із 1000 новонароджених дітей. Abel (1984) вказує, що в США серед народжених в 1980 році 3 млн. 596 тис. дітей АСП діагностований у 3958, а Crusse (1977) вважає, що в цій країні щорічно народжується майже 5 тис. дітей з тяжкою формою АСП, а з легкою — в декілька разів більше.

У потомства жінок, які страждають на алкоголізм, особливо хронічний, АСП зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції. За даними Jones і Smith (1974), серед новонароджених від жінок, хворих на алкоголізм, перинатальна смертність склала 17 % (2 % в контрольній групі), легке і помірне відставання в психічному розвитку — 44 %, АСП — 32 %. Siedenberг і Majewski (1978) обстежили 31 дитину від 27 жінок, які хворіли на хронічний алкоголізм. Серед них хворих на АСП виявлено 26 %. Cadotte (1982) вважає, що ризик появи цього захворювання у нащадків може збільшитися до 50 % у випадку щоденного вживання спиртних напоїв вагітними жінками. Vierich (1977) вказував на зростання тяжкості алкогольної ембріопатії у нащадків від однієї і тої ж жінки від вагітності до вагітності.

Є підстави вважати, що ймовірність виникнення і ступінь тяжкості АСП визначаються кількістю етилового спирту, який споживає вагітна жінка, тривалістю зловживання ним до вагітності, стадією алкоголізму жінки до зачаття, тривалістю споживання його під час вагітності тощо.

Отже, етиловий спирт є найбільш небезпечний тератогенний агент. Ембріопатії, які викликаються інфекціями, лікарськими препаратами та іншими несприятливими факторами зовнішнього середовища, зустрічаються значно рідше і вони менш шкідливі.

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ ПЛОДА

Єдиним етіологічним фактором АСП є етиловий спирт. Деякі інші хімічні агенти також можуть порушувати ембріональний розвиток організму, проте вони не призводять до народження дітей з клінічною картиною цього захворювання. Тільки прийом етилового спирту у вигляді алкогольних напоїв під час першого триместру вагітності, особливо на 3-8-му тижнях, може призвести до такого порушення ембріонального розвитку організму, яке проявляється у вигляді АСП. Встановлено, що мікроцефалія розвивається у випадку прийому алкогольних напоїв в той період вагітності, коли проходить формування черепа, тобто на 4-8-му тижнях, а ока і очної щілини на 4-15-му тижнях. Дія етилового спирту на ембріон в цей час може призвести до мікрофтальму та вкорочення очної щілини. Осифікація нижньої щелепи починається на 6-му тижні, а оформлення її структури закінчується на 12-му тижні. Вади серця виникають на 4-6-му тижнях. Вживання алкогольних напоїв пізніше (20-24 тижні вагітності), як правило, не призводить до аномалій розвитку.

Прояви алкогольного синдрому плода обумовлені особливостями кінетики етилового спирту в організмі вагітної жінки, його метаболічними ефектами і токсичністю. Оскільки етиловий спирт легко проникає через плаценту і мембрани ембріона і плода, концентрація його в органах і рідинах організму, що розвивається внутрішньоутробно, може досягати високого рівня. Встановлено, що не абсолютна кількість щоденно спожитого етилового алкоголю, а кон-

центрація його в крові вагітної жінки і тривалість алкоголізму корелюють з частотою народження дітей з алкогольною ембріопатією, зокрема АСП, а також з тяжкістю захворювання. В експериментах на лабораторних тваринах показано, що небезпека народження особин з тими чи іншими аномаліями розвитку буде вищою в тому випадку, коли самкам на ранній стадії ембріогенезу вводили етиловий спирт у великій дозі однократно. Вона різко знижується, коли цю кількість протягом доби вони отримують малими порціями декілька разів.

У зарубіжній літературі не вщухає дискусія з питання, яку кількість етилового спирту під час вагітності слід вважати небезпечною для нащадків. Так, Hanson і співавтори (1978) вважають, що ризик народження дитини з ознаками АСП пропорційний кількості щоденно вживаного етилового спирту. Цей ризик мінімальний при вживанні його в дозі 28 г на день. Із збільшенням цієї кількості вдвічі він зростає до 10 %, до 60 г — до 19 %. За даними Quellette і співавтори (1977), уроджені аномалії у потомства жінок, які споживають алкогольні напої епізодично, зустрічаються в 9 % випадків, помірно вживаючих — у 14 %, а у сильно п'ючих — у 32 %. Наукова рада Американської медичної асоціації (1983), базуючись на результатах 65 тис. спостережень за вагітними жінками, вважає, що ті з них, які щоденно споживають більше 90 мл етилового спирту, піддають своїх майбутніх дітей значному ризику внутрішньотрубного пошкодження з можливим розвитком розумової неповноцінності.

Суттєве значення в прояві тератогенних властивостей етилового спирту має тяжкість і тривалість алкоголізму жінки. Тепер не викликає сумніву наявність прямо пропорційної залежності: чим важчий перебіг алкоголізму, тим вищий ступінь розумової відсталості дитини і тим яскравіше проявляється дезембріогенічний симптомокомплекс. Найбільш важка форма АСП розвивається при хронічному алкоголізмі.

Якщо виникнення АСП спричинене вживанням етилового спирту вагітною жінкою не викликає сумніву, то багато сторін патогенезу цього захворювання все ще залишаються незрозумілими. Одні дослідники вважають, що АСП у людей і аномалії розвитку у тварин є наслідком безпосереднього впливу етилового спирту на клітинні елементи ембріона. Інші стверджують, що не алкоголь пошкоджує ембріон, а продукт його метаболізму ацетальдегід. Треті пов'язують виникнення АСП з дією на ембріон комплексу факторів — звичайних супутників алкоголізму. Зокрема, це калорійна і білкова неповноцінність харчового раціону, порушення засвоєння необхідних речовин, дефіцит вітамінів, мікроелементів та ін.

Прибічники алкогольної гіпотези виникнення АСП виходять з того, що етиловий спирт проявляє різнобічний вплив на живі структури ембріона. Він впливає на численні фізіологічні і біохімічні процеси, пригнічує активність багатьох ферментів, порушує проникність і функцію клітин і субклітинних мембран. Деякі дослідники вважають, що механізм пошкоджуючої дії етилового спирту на ембріогенез реалізується головним чином через ушкодження біологічних мембран і порушення балансу циклічних нуклеотидів. Слід враховувати, що при споживанні навіть невеликої кількості етилового спирту відбувається утворення ковалентних зв'язків його з ліпідами клітинних мембран, порушення функції їх білків, ферментів, діяльності іонних каналів, рецепторів тощо.

Етиловий спирт порушує збудливість і нервову провідність, синтез і секрецію гонадотропінів, пролактину, окситоцину, активує гіпофізально-адреналову систему, пригнічує секрецію соматотропного гормону і тироксину, затримує статеве диференціювання. Все це від'ємно позначається на імплантації, овуляції, проникності плаценти, рості і розвитку ембріона, як і на пологовому акті і перебігу післяпологового періоду, рості і розвитку новонароджених. Слід також враховувати, що етиловий спирт,

як і тютюновий дим, може викликати мутагенний ефект, що встановлено в досліджах на мікроорганізмах, рослинах, культурах клітин тварин і людей. Цей агент має властивість порушувати структуру і функцію ембріональних клітин. Він гальмує мітотичний поділ їх, що призводить до зменшення маси тіла і органів. Навіть одноразове вживання етилового спирту гальмує ембріональний розвиток. Через 24-48 год після введення етилового спирту щурам безпосередньо після спарювання виявляється залежно від дози зменшення кількості клітин в бластулі, значне збільшення кількості дегенеративних бластул. Крім того, етиловий спирт може індукувати в ембріональних клітинах аномалії хромосом. Введення в शुнок щурів 2 мл 40 % розчину етилового спирту вже через 1 год призводить до збільшення кількості аберантних (пошкоджених) клітин. Через 24 год їх кількість досягає 3,2 %, через 48 год — 4 %. Цей ефект зберігається на високому рівні тривалий час, аж до 28-го дня. До цього часу пошкоджені клітини елімінуються, а хромосоми репаруються. Значна поліплоїдизація клітин кісткового мозку і утворення кільцевих хромосом дуже характерні для цитогенетичної дії етилового спирту. І.Р. Баріяк і С.Ю. Козачук (1981) вважають, що індукування етиловим спиртом хромосомних аберацій в ембріональних клітинах є провідною або однією із провідних ланок патогенезу АСП.

Важливим аргументом прибічників алкогольної теорії виникнення АСП є відомості про досить активну метаболізуючу функцію плаценти щодо ацетальдегіду. Вважається мало ймовірним проникнення ацетальдегіду через цей бар'єр, особливо в значних кількостях. У крові плодів експериментальних тварин він взагалі не виявляється. На ранніх стадіях вагітності ацетальдегід у тканинах ембріона не утворюється через неактивність ферменту алкогольдегідрогенази, який забезпечує окислення етилового спирту до ацетальдегіду. Мабуть у здорових вагітних жінок плацента також не проникна для ацетальдегіду, а утво-

рення його в печінці плода можливе лише на пізніх стадіях вагітності, коли ініціювати аномалії розвитку вже неможливо.

Однак всі ці аргументи не можуть бути абсолютним доказом прямого пошкоджуючого впливу алкоголю на ембріон. Існує також точка зору про те, що у жінок-алкоголиків ембріогенез порушує не етиловий спирт, а ацетальдегід. Мотивується це тим, що ацетальдегід, подібно до алкоголю, проявляє багатобічну біологічну дію на живі структури: порушує обмін речовин, функцію клітинних мембран, нервову провідність, баланс циклічних нуклеотидів, утворення і секрецію ряду гормонів тощо. Йому притаманні мутагенні і тератогенні властивості. Ембріотоксичні ефекти проявляються набагато сильніше, токсична дія ацетальдегіду в найбільшій мірі проявляється на початкових стадіях ембріогенезу, коли ще відсутня плацента, печінка та інші структури, які здійснюють детоксикацію.

Verghelyi і співавтори (1978) вважають, що АСП виникає внаслідок прямої дії ацетальдегіду на ембріон через наявність у ньому цитотоксичних, ембріотоксичних і тератогенних властивостей. Це можливо, вважають вони, тоді, коли порушується окислення ацетальдегіду в ацетилкоензим А, що призводить до збільшення концентрації його в крові вагітної жінки вище 40 мкмоль/л. Звичайно такі рівні ацетальдегіду зустрічаються у хворих на хронічний алкоголізм, мабуть, через ураження мітохондрій гепатоцитів і дефіцит активності альдегіддегідрогенази, у зв'язку з пригнічуючою дією самого ацетальдегіду на цей фермент. Допускається також, що ацетальдегід у високих концентраціях може пошкоджувати плаценту, збільшувати її проникність для будь-яких речовин, не виключаючи сам ацетальдегід.

Ризик народження дітей з АСП різко зростає при споживанні алкогольних напоїв, навіть однократно і в невеликій кількості, вагітними жінками під час лікування тетурамом.

Таблиця 2. Вплив спирту етилового, тетураму і їх поєднання на органогенез у білих щурів

Показники	Контроль	Спирт етиловий	Тетурам	Спирт етиловий+ тетурам
Кількість вагітних самиць	82	6	9	10
Кількість імплантацій	911	74	89	102
Резорбція плодів, %	10,8	12,2	4,0	6,47
Кількість живих плодів	813	65	86	36
Маса живих плодів, г	3,5	3,3	3,1	2,5
Сповільнений розвиток скелета, %	12,7	14,7	11,3	61,1

У таких випадках концентрація ацетальдегіду може досягати 1000 мкмоль/л. Verghelyi і співавтори спостерігали сім'ю, де жінка, яка хворіла на тяжку форму алкоголізму, після 6 невдалих вагітностей народила дитину з АСП. Вона лише один раз на ранньому терміні вагітності під час лікування тетурамом випила стаканчик вина.

Деякі дослідники вважають, що безпосередньою причиною виникнення АСП може бути порушення обміну речовин, особливо білків, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів, які постійно виявляються при алкоголізмі. Вважають, що зменшення маси тіла новонароджених дітей жінок, які зловживають алкогольними напоями, як і порушення ембріогенезу, зумовлено дисбалансом обміну білків. Перш за все утруднюється транспортування амінокислот через плаценту. Доведено, що одні амінокислоти проникають через цей бар'єр пасивно за градієнтом материнсько-плацентарної концентрації, інші — шляхом активного транспортування. Етиловий спирт і ацетальдегід порушують ці процеси, наприклад, шляхом редукції плацентарного кровообігу. В результаті цього зменшується вміст амінокислот в білках органів і тканин плода, бо порушується їх синтез. Дисбаланс амінокислот у сироватці крові виявлений і у хворих на АСП, зокрема, підвищення вмісту проліну і гідрокапроліну (мабуть через аномалії скелета), лейцину, ізолейцину, аланіну, особливо тирозину, мож-

ливо через зміни в мозковій тканині. Ці порушення обміну білків у тканинах ембріонів обумовлені не тільки дефіцитом амінокислот, але й пригніченням процесів утворення нуклеїнових кислот. Встановлено зменшення кількості ДНК у клітинах, пригнічення клітинного й позаклітинного синтезу РНК (у зв'язку з гальмуванням реакцій транскрипції) тощо.

Методом абсорбційної спектроскопії встановлено порушення вмісту в крові плодів з алкогольною ембріопатією цинку, магнію, заліза, міді. Мабуть в найбільшій мірі небезпечний дефіцит цинку і магнію, бо вони беруть участь у синтезі ДНК, білка й клітинному поділі, що може призвести до затримки росту зародка та появи аномалій розвитку. В дослідях на щурах встановлено, що тривала алкоголізація їх призводить до значного дефіциту цинку в плаценті і тканинах плодів через гальмування плацентарного транспорту й надмірного виведення з сечею. Дефіцит цього мікроелементу, що виникає при алкоголізації, не ліквідується введенням його вагітним тваринам, навіть у великих дозах.

Ногробін (1980) стверджує, що дефіцит цинку є головним фактором не тільки пригнічення росту плода, але й деяких інших проявів алкогольної ембріопатії. Дефіцит його, як і коферменту дельта-6-десатурази, призводить до зниження її активності, через це до гальмування процесу перетворення лінолевої кислоти в гамма-ліноленову — проміжного продукту на шляху синтезу простагландину E_1 . Цей фактор відіграє важливу роль в ембріогенезі.

Отже, внутрішньоутробний ріст і розвиток організму, як і післяродова затримка росту дітей, які піддавалися дії алкоголю в період внутрішньоутробного розвитку, зумовлені багатьма причинами. Прибічники алкогольної, ацетальдегідової чи багатофакторної концепції алкогольної ембріопатії мають у своєму розпорядженні багато аргументів щодо першопричини її виникнення. З ними не можна не рахуватися, тим більше виключати роль і значення етилового спирту, продуктів його метаболізму чи комплексу негативних змін, які виникають при алкоголізмі. Мабуть, буде правильним

вважати, що всі ці фактори відіграють роль у виникненні АСП, особливо ті, що негативно впливають на обмін нуклеїнових кислот. Це призводить до зменшення інтенсивності синтезу білка, кількості клітинної маси в органах і тканинах ембріона і плода, як і до виникнення аномалій розвитку.

Факторами ризику АСП є вік вагітної жінки, стан її живлення, інтервали між пологами, інфекції під час вагітності, зловживання наркотиками тощо.

Вважають, що вік вагітної жінки не є критичним фактором АСП. Порушення ембріонального розвитку організму, які індуковані етиловим спиртом, зустрічаються як у 15-річних, так і 53-річних жінок. Однак з віком, мабуть, у зв'язку зі "стажем" пияцтва і алкоголізму, частота народження дітей з АСП зростає. Причому у кожної наступної дитини це захворювання перебігає в більш тяжкій формі. Описані результати обстеження 5 дітей, мати яких страждала алкоголізмом. Перша дитина, яка народилася до появи пристрасті її матері до алкогольних напоїв, розвивалась нормально. У другій дитини виявлений дефіцит маси тіла при народженні і післяпологова затримка росту. У третій, крім того, виявлена мікроцефалія та інші аномалії обличчя, у четвертій — множинні прояви АСП, а п'ята дитина вмерла відразу після народження у зв'язку з наявністю тяжких порушень внутрішньоутробного розвитку.

На величину маси тіла дітей, які народилися з ознаками АСП, впливає інтервал між пологами. Звичайно зі зменшенням його у жінок, які хворіють на алкоголізм, маса тіла новонароджених зменшується ще в більшій мірі. Само по собі недоїдання і незбалансоване харчування вагітних жінок не викликає суттєвих порушень внутрішньоутробного розвитку, характерних для АСП, але сприяє гіпотрофії.

Інші соціальні фактори, зокрема житлові умови, виснажлива праця, постійне психічне напруження, також не є вирішальними в розвитку серйозних порушень внутрішньоутробного розвитку організму. Однак ці фактори, особливо характер харчування вагітної жінки, можуть негативно відбиватися на її стані. Нерідко маса тіла жінок, які народили дітей з АСП,

набагато нижча, ніж у жінок, які не вживали алкогольних напоїв, тим більше під час вагітності. Збільшення маси тіла за період вагітності у таких жінок не перевищує 6 кг проти 9-11 кг у здорових. У зв'язку із зменшенням об'єму води у таких жінок, тим більше через сповільнення метаболізму в печінці при неповноцінному харчуванні, рівень етилового спирту в крові зростає. Тому у них частіше зустрічаються передчасні пологи і виявляються знижені показники стану здоров'я новонароджених дітей, нерідко зустрічається післяродова затримка росту, навіть у випадку відсутності ознак АСП.

На прояви АСП можуть впливати промислові хімічні агенти як і продукти побутової хімії. Це, перш за все, свинець, який міститься в багатьох продуктах і алкогольних напоях, виготовлених в домашніх умовах. Провокувати це захворювання можуть альдегіди, кетони, ароматичні сполуки тощо.

Негативний вплив на ріст і розвиток ембріона й плода виявляється при багатьох захворюваннях, особливо тих, які супроводжуються тривалою гіпотонією, гіпоксією, недостатністю печінки, нирок, інших органів. Тому ці захворювання, як і ускладнення вагітності, розглядають в якості серйозних факторів ризику АСП.

Із наркоманій найбільш небезпечною для розвитку алкогольних ембріопатій є пристрасть до тютюну. Вважають, що тютюновий дим є "антиестрогеним" фактором, тому в жінок, що палять, існує постійна загроза виникнення захворювань, обумовлених порушеннями обміну естрогенних гормонів. В досліджах показано, що дія тютюнового диму на вагітних білих щурів призводить до зменшення споживання ними їжі в середньому з 20 до 15 г за добу, як і до зменшення маси тіла новонароджених щурят, особливо їх печінки і легенів. Однак при цьому не настає ні резорбції плодів, ні виникнення аномалій розвитку.

У вагітних жінок що палять, виявлена пряма залежність між дефіцитом маси тіла їх новонароджених дітей, особливо при патологічній вагітності, і порушеннями структури плаценти. У них зустрічаються ознаки гіпертрофії, а при патологічній вагітності – множинні інфарктні зони. Значно зростає ризик самовільних викиднів і передчасних пологів.

Само по собі паління під час вагітності негативно впливає не тільки на жінок, але й на нащадків. У таких новонароджених дітей дефіцит маси тіла досягає в середньому 300 г, а довжини тіла — 2 см, спостерігається порушений фізичний і інтелектуальний розвиток. Зростає пренатальна смертність через постійну наявність карбоксигемоглобіну в крові. Однак характерний для АСП дисморфізм у жінок, які курять, але не п'ють, не зустрічається.

Паління тютюну в поєднанні із зловживанням алкогольних напоїв під час вагітності приносить більшу шкоду нащадкам, ніж само по собі паління чи алкоголізм. У тих жінок, які п'ють і палять, частіше зустрічається мертвонароджуваність, у новонароджених — більш значний дефіцит маси і довжини тіла.

Поряд з цим вважають, що паління тютюну сприяє прояву алкогольної ембріопатії, навіть АСП. В літературі є також твердження про важливе, навіть вирішальне значення паління в прояві тератогенних властивостей етилового спирту, як і інших наркоманій, безконтрольний прийом таких лікарських засобів як кофеїн, барбітурати, протисудомні, особливо протиепілептичні препарати тощо.

АСП зустрічаються серед всіх рас і народів. В літературі відсутні дані про схильність до цього захворювання будь-якої із рас. Однак це не виключає ролі генетичних факторів у виникненні АСП, як і менш тяжких проявів алкогольної ембріопатії. Результати обслідування близнюків вказують на наявність генетичної схильності до АСП. У 30-літньої жінки, яка систематично вживала алкоголь під час вагітності, на 32-34 тижнях народилися двояйцеві близнята. У одного з них виявились значні відхилення в рості і масі тіла, а також аномалії розвитку лица та інші прояви АСП. Другий близнюк був здоровий. Такі випадки описані багатьма дослідниками.

Численними дослідженнями встановлена важлива роль спадкових факторів в індивідуальній чутливості людей і тварин до етилового спирту. Для близнят характерний генетично визначений вихідний тип реагування на цю речовину. В звичайних

умовах кліренс етилового спирту із крові після прийому його в стандартній дозі (по 1 мл/кг маси тіла) коливається в межах від 0,11 до 0,24 мг/мл/год. У однойцевих близнят він приблизно однаковий незалежно від звичок, особливостей праці і побуту. Очевидно, цей показник кінетики етилового спирту знаходиться під генетичним контролем, причому з високим коефіцієнтом конкордантності між однойцевими близнятами.

Таблиця 3. Інтенсивність метаболізму етилового спирту у близнюків

Пара близнят	Вік	Стать	Маса, кг	Швидкість метаболізму, мг/мл/г	Відмінність між парами
М о н о з и г о т н і					
1	23	ж	52	0,16	0
		ж	47	0,16	
2	61	ж	62	0,20	0
		ж	50	0,20	
3	22	м	77	0,15	0
		м	67	0,15	
4	22	м	65	0,11	0
		м	72	0,11	
5	47	м	62	0,13	0,02
		м	59	0,15	
6	35	ж	67	0,18	0,01
		ж	68	0,17	
7	56	ж	54	0,18	0
		ж	54	0,18	
Д и з и г о т н і					
1	57	ж	61	0,17	0
		м	74	0,17	
2	47	ж	43	0,21	0,07
		м	43	0,14	
3	49	м	76	0,24	0,13
		м	76	0,11	
4	36	ж	55	0,20	0,03
		ж	56	0,17	
5	54	ж	58	0,16	0,04
		ж	58	0,12	
6	32	ж	58	0,13	0,02
		м	116	0,15	
7	36	ж	45	0,11	0,05
		ж	80	0,16	

Вважають, що генетичний контроль кінетики і дії етилового спирту обумовлені варіаціями структури алкогольдегідрогенази. Зокрема, у людей виділено 3 типи цього ферменту (α , β , γ), які кодуються локусами відповідно АДГ₁, АДГ₂ і АДГ₃. Існує також декілька ізоферментів цього ензиму з різною патологічною активністю. Індивідуальні відмінності кінетики етилового спирту обумовлені також гетерогенністю інших ферментів і факторів, які беруть участь в його метаболізмі. Звідси витікає, що ймовірність розвитку АСП буде максимальною тоді, коли після вживання алкогольних напоїв вагітною жінкою концентрація спирту в її крові буде високою і навпаки.

КЛІНІКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ ПЛОДА

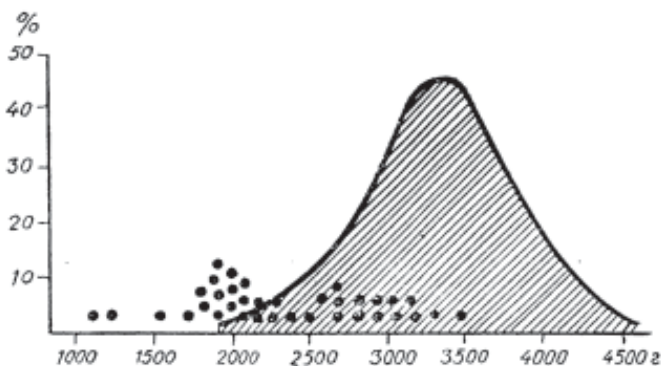
АСП характеризується великим поліморфізмом клінічних проявів, вираженість яких коливається в значних межах. Для цього захворювання жодна з численних ознак не є строго специфічною.

Основними клінічними проявами АСП є невідповідність росту, розвитку і маси тіла новонароджених дітей їх внутрішньоутробному віку, а також мікроцефалія, соматомоторна і психічна недостатність, м'язова гіпотонія і гіперактивність. Ці прояви, звичайно, поєднуються з черепно-мозковими аномаліями, нерідко з аномаліями інших частин тіла і органів — кінцівок, серця, судин, нирок, статевих органів. Найбільш чутливими до пошкоджуючої дії етилового алкоголю є нервові структури ембріона, порушення яких призводить до гідроцефалії, мікроцефалії, м'язової гіпотонії, дискоординації рухів, зниження інтелекту. Для більшості новонароджених, матері яких страждають на алкоголізм, характерна дратівливість, гіперактивність, в майбутньому низький індекс розумового розвитку.

Виділяють 4 групи проявів АСП: а) аномальні зріст і розвиток (недостатність пре- і постнатального росту, мікроце-

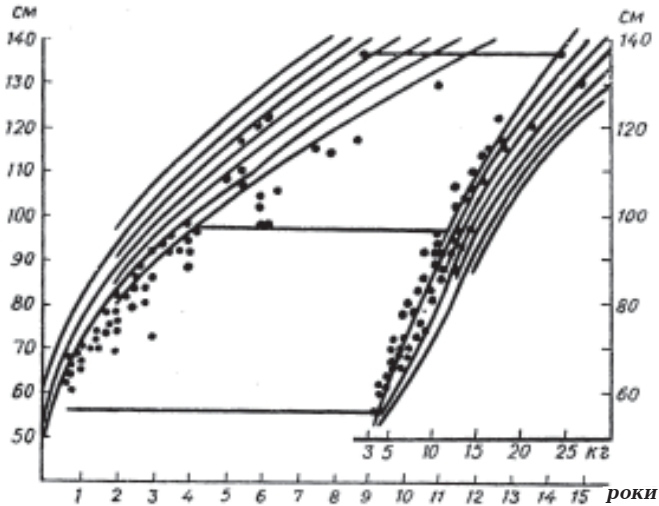
фалія, розумова відсталість, моторна дисфункція); б) краніо-фаціальні порушення (гіпоплазія середньої частини обличчя, тонка червона смужка губ, епікантус, короткі очні щілини, птоз, розщеплення піднебіння, косоокість); в) аномалії кінцівок (аномальні складки на долонях, дефекти суглобів тощо); г) інші порушення (аномалії зовнішніх статевих органів, серця, зовнішнього вуха, флексія пальців, бочкоподібна грудна клітка та ін.).

Сповільнення внутрішньоутробного росту — одна з найбільш характерних особливостей пренатальної дії етилового спирту. Ретроспективний аналіз 300 дітей, які народилися в США з ознаками АСП, показав, що маса їх тіла при народженні не перевищувала в середньому 2179 г, тоді як у здорових новонароджених 3320 г (Abel, 1983). Маса тіла при народженні нижче 2500 г зустрічалась у 66 % дітей з АСП і лише 7 % — у здорових (мал.1). Таке значне відхилення цього показника від норми розглядається як серйозний фактор ризику наступного збільшення перинатальної смертності, затримки післяродового росту дитини, її соматичного і психічного розвитку, розумової неповноцінності, високої захворюваності новонароджених дітей тощо. У випадку значного зменшення вживання алкогольних напоїв в останньому триместрі вагітності дефіцит маси тіла новонароджених зменшується в меншій мірі, ніж у немовлят з АСП.



Мал.1. Розподіл показника маси тіла у здорових новонароджених дітей (заштриховано) у хворих на алкогольний синдром плода (кожен випадок представлений крапкою).

Середній зріст новонароджених з АСП також виявляється зменшеним. Він не перевищує 44-46 см, що на 5-6 см менше, ніж у здорових новонароджених (мал. 2).



Мал.2. Розподіл показників зросту (ліворуч) і маси тіла (праворуч) у дітей з алкогольним синдромом плода і їх співвідношення з віком.

Гіпотрофія і дефіцит росту у новонароджених з АСП залишається протягом тривалого часу. У віці одного року такі хворі мають зріст 6-місячних, 5 років — 3-річних, а масу тіла — 2-річних. Значний дефіцит цих показників нерідко виявляється у віці 5-6 і навіть 9 років. Зріст дорослих чоловіків, які зазнали дії алкоголю в антенатальному періоді, не перевищує 158-160 см.

Мікроцефалія у дітей з АСП, звичайно, чітко проявляється в постнатальному періоді. При народженні у багатьох із них розміри головки можуть бути нормальними, в решти округлість її не перевищує 32-33 см. З віком мікроцефалія стає все більш вираженою. У віці одного року округлість головки не перевищує 6-місячних дітей, 5 років — 9-місячних.

У хворих на АСП виявляється порушення будови обличчя — асиметрія, подовження його, вузький лоб, недорозви-

нуте підборіддя, збільшена відстань між носом і верхньою губою, середина обличчя сплющена. Вже при народженні або на 1-2-му році життя нерідко виявляються аномалії очей (мікрофтальм, епікантус, птоз, блефарофімоз, стробізм, міопатія, потоншення верхньої повіки). Діаметр очних яблук нерідко не перевищує 1 см. Характерне сплющення їх, неправильна форма, наявність напівпрозорої рогівки. Ступінь опущення верхньої повіки може бути різним: від ледь помітного до повного закриття очей. При повному двобічному птозі хворим доводиться напружувати лобний м'яз і нахилити голову назад, щоби створити більш-менш сприятливі умови для зору. Птоз у таких хворих може поєднуватись з епікантом. Він представляє собою вертикальну складку шкіри у внутрішнього кута ока півмісяцевої форми, яка опускається з верхньої на нижню повіку. Вона закриває внутрішній кут ока, інколи всю очну щілину. Можлива наявність езотропії — східної косоокості. У деяких хворих ця патологія проявляється тільки у випадку, коли вони дивляться вниз. Для АСП характерна також короткозорість.

Звертає на себе увагу короткий ніс з направленими вперед ніздрями, вкороченою запалою спинкою, потужною носогубною складкою. Верхня губа нерідко сильно видається вперед, рот широкий. Може зустрічатися мікрогнатія — малі розміри верхньої щелепи, високе піднебіння, розщеплення його, коротка трахея, тонкий надгортанник. Вуха часто великі, низько посажені.

У кожної другої дитини, яка страждає на АСП, наявні вади серця. Найчастіше зустрічаються дефекти міжшлуночкової і міжпередсердної перегородок, рідше незарощення Боталової протоки. Описана і така комбінована вада як дефіцит міжпередсердної перегородки з додатковою рудиментарною дугою аорти і аномальними гілками легеневої артерії. Зустрічаються випадки наявності серцевих шумів без морфологічних дефектів. Такі шуми зникають у віці до 6 місяців.

У більшості випадків дефекти міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок невеликі, тому вони не є небезпечними для життя. Лише при наявності значних дефектів між-

шлункової перегородки, тим більше міжпередсердної, корекція кровообігу можлива лише хірургічним шляхом. Досить важкими аномаліями є тетрада Фалло, стеноз легеневої артерії і незарощення Боталової протоки. Якщо немає інших дефектів, наприклад, незарощення передсердної перегородки, то стеноз легеневої артерії – постійна загроза для життя. Незарощення Боталової протоки також нерідко призводить до загибелі хворих.

Зовнішні, як правило, легкі аномалії статевих органів у хворих на АСП, виявляються відносно часто, в середньому в кожного другого. Це в першу чергу відноситься до хлопчиків. У них нерідко зустрічається гіпоспадія I і II ступенів, однібічний і двобічний крипторхізм, псевдогермафродитизм. У дівчаток на перший план виступають гормонально не обумовлені гіперплазія клітора, подвоєння вагіни, гіпоплазія великих і малих статевих губ тощо.

Аномалії нирок і сечовидільних шляхів спостерігаються тільки у хворих з важкою формою АСП, в 12 % випадків. Найбільш типовими вадами є відсутність або гіпоплазія правої нирки, зрощення нижніх полюсів нирок, подвійний сечовидільний канал, мегало- і гідроуретра, гідронефроз, дивертикули сечового міхура, везиковагінальна фістула, кіста ниркової миски та ін. Ці порушення нерідко поєднуються між собою. Дуже часто при аномаліях нирок і сечовивідних шляхів, особливо в перші 2 роки життя, виникає рецидивуюча інфекція.

Ще рідше зустрічаються аномалії печінки, мабуть у зв'язку з її великими пристосувальними можливостями. У деяких хворих на АСП виявляється тривала гіпербілірубінемія.

З боку кісткової системи зустрічаються такі вади як ліжкувата грудна клітка, зрощення тіл шийних хребців, обмеженість рухомості ліктьових суглобів. Можливі дефекти розвитку пальців: скривлення або скісне їх розміщення (клиндактилія), вкорочення (брахідактилія), згинальна контрактура п'ятого пальця кисті (комптодактилія), недорозвинення кінцевих фаланг пальців рук. Інколи зустрічаються фо-

комелія — відсутність або недорозвиток проксимальних відділів кінцівок, у зв'язку з чим нормально розвинуті ступні або кисті наче прикріплені безпосередньо до тулуба; дуже рідко спостерігається амелія — відсутність кінцівок.

В останні роки звернуто увагу на наявність у хворих на АСП куприкової ямки у зв'язку з порушенням розвитку куприка. Вона проявляється у вигляді хвостового рудимента, який виходить із куприкової кістки. Інколи ця вада настільки значна, що вимагає хірургічної корекції. Вона може бути використана в якості діагностичної ознаки АСП, тим більше, що зустрічається у кожного другого хворого.

З такою частотою виявляються неправильно розміщені долонні борозни. Найбільш тривалою вважається трипальцева борозенка, сильно заломлена у проміжку між вказівним і середнім пальцями.

Значно рідше зустрічаються вивихи стегна, грижі (діафрагмальна, пупкова, пахвинна), множинні гемангіоми, гірсутизм у грудному віці, анізокорія, тяжка міопія, додаткові молочні залози, спленомегалія тощо.

У новонароджених з АСП протягом найближчих 6-24 год життя дихання прискорене, можуть з'явитися клонічні судоми, настати короткочасна зупинка дихання. Підвищена рефлекторна збудливість, особливо на звукові подразники, нерідко триває багато днів. У таких дітей виявляється подовжений жовтяничний період, безсоння, рухова дискоординація.

Гіпотонія м'язів найбільше проявляється у грудних дітей, що супроводжується слабкістю смоктання і ковтання. У старших дітей вона проявляється в меншій мірі. Крім того, у них нерідко розвивається гіперреактивність, інколи в поєднанні з легкою атаксією. Запізнення соматичного розвитку продовжується декілька років. Особливо чітко воно проявляється впродовж перших двох років життя.

Найбільш тяжкими проявами АСП є порушення психічного розвитку дитини. Навіть при відсутності явних зовнішніх ознак захворювання діти, що народилися в сім'ях алко-

голіків, часто страждають на епілепсію, олігофренію, аномалії зорового і слухового аналізаторів, розладами мови, неврози. Це проявляється нічним нетриманням сечі, неспокоєм, страхом, напруженням, скованістю. Їм властива агресивність, погана пристосованість, схильність до мандрювання і правопорушень. Крім недоумства, у більшості дітей з АСП упродовж першого року життя виявляється загальне рухове збудження як наслідок запізнення розвитку і становлення гальмівних механізмів у головному мозку. В цьому і більш старшому віці такі діти ні на хвилину не залишаються спокійними. Вони постійно знаходяться в русі: покачують верхню частину тіла, не в стані затриматись на одному місці, безцільно бігають навколо якогось предмета, лізуть на стіл, стільці. Їх неможливо зайняти будь-чим на більш-менш тривалий час. У дитячих дошкільних закладах і школах вони постійно порушують порядок, вчать погано. Відставання в навчанні обумовлено не тільки олігофренією, але й неспокоєм і нездатністю до концентрації уваги.

Більшість таких дітей підлягає навчанню в спеціальних школах. Алкоголізм вагітних жінок нерідко проявляється у нащадків дефектами мови. Порушення розумового розвитку характерно майже для всіх хворих на АСП, а тяжка психічна відсталість — для кожного третього.

За даними Л.С. Кушаковського (1980), які ґрунтуються на результатах обстеження 613 жінок, хворих на хронічний алкоголізм, олігофренія серед їх нащадків виявляється у кожній третій дитини, що в 10 разів більше, ніж у загальній популяції. Психічний стан у них характеризується постійною ейфорією, балакучістю. У віці старше 12 років ці симптоми наростають, появляється сексуальна розгальмованість, особливо у дівчаток, інколи агресивність, жорстокість. Вони рано чинять правопорушення. Через значну агресивність такі діти небезпечні для оточуючих. Соціальна реабілітація їх затруднена.

ДІАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ ПЛОДА

Діагноз АСП встановлюється з урахуванням даних анамнезу, особливостей перебігу вагітності і пологів, стану дитини в постнатальному періоді, клінічної симптоматики, наявності аномалій та ін. Основне значення має клініка захворювання. Однак через поліморфізм клінічних проявів АСП нерідко діагностика утруднена. Вона повинна базуватися головним чином на наявності порушень внутрішнього розвитку в поєднанні з черепно-лицевим дисморфізмом.

Не дивлячись на значні індивідуальні відмінності в будові голівки, особливо її лицевої частини, у дітей з АСП такі порушення мають свої особливості. Найбільш важливими з них слід вважати їх чисельність. Деякі аномалії обличчя мають відповідне діагностичне значення. Це, перш за все, укорочена очна щілина, гіпопластична верхня губа в поєднанні з наявністю короткого кирпатого носа. Характерним і постійним вважають також звивистість артеріальних і венозних судин сітківки, може бути косоокість у зв'язку з різким зміщенням в бік одного із очей. Черепно-лицевий дисморфізм може поєднуватись із кардіоваскулярними ушкодженнями, зокрема дефектами міжшлуночкової і міжпередсердної перегородок, незарощенням артеріальної протоки, аномаліями кінцівок, порушенням розвитку статевих органів та ін.

Найбільш інформативні діагностичні дані можуть бути отримані при дослідженні хворих на апараті "Малыш", особливо при ультразвуковому скануванні на апараті "Алока", а також у процесі повторних фоно- і електрокардіографій при вагітності. Доцільна також електроенцефалографія новонароджених для визначення стану головного мозку, рентгенологічне обстеження скелета та ін. Наявність синхронізації ритму сну й інші порушення, виявлені на ЕЕГ, — найбільш чутливі для діагностики АСП.

Діагноз АСП слід диференціювати з багатьма іншими порушеннями ембріогенезу, зокрема, наслідками куріння і

нерационального харчування під час вагітності, результатами дії хімічних агентів, особливо наркотиків, а також впливом вірусних та інфекційних захворювань, наявності хромосомних синдромів (хвороби Дауна тощо). Необхідно виключити кровне споріднення батьків.

Слід враховувати, що багато факторів довкілля, подібно до етилового спирту, можуть порушувати розвиток ембріона, що нерідко призводить до загибелі його чи до народження дітей з аномаліями. З них найбільш небезпечними є іонізуюче випромінювання, значні коливання зовнішньої температури, недостатність кисню в повітрі й порушення поступлення його ембріону, неповноцінне харчування, деякі хімічні речовини. Описані випадки виникнення аномалій розвитку нащадків у жінок, які в ранні терміни вагітності лікувались радіоактивним радієм чи рентгенівським промінням. Навіть недовготривале підвищення або пониження температури тіла на 2-4 °С може призвести до загибелі ембріона або до народження дітей з аномаліями. Дефіцит кисню в повітрі сповільнює ріст плаценти, викликає порушення кровообігу в ній, що може викликати аномалії розвитку. За цієї обставини в гірських місцевостях аномалії розвитку зустрічаються частіше, ніж у людей, які живуть на рівнинах. Частіше вони зустрічаються і у жінок з серцево-судинною недостатністю, а також у випадках маткових кровотеч під час вагітності.

Із лікарських препаратів найбільш небезпечними є засоби, які застосовуються для лікування злоякісних новоутворень (меркаптопурин, метотрексат, фторурацил та ін.), менш небезпечні — дифенін, антикоагулянти, акрихінін, хінін тощо.

АСП слід диференціювати з порушеннями розвитку, які індукуються деякими гормональними препаратами, особливо стероїдної структури, естрогенами у великих дозах. Вони в період з 10-го по 15-й тиждень вагітності, коли проходить формування статевих органів, можуть призвести до появи у ембріонів чоловічої статі несправжнього жіночого гермафродитизму. Андрогени, прегнінін і протизаплідні препарати у

ембріонів жіночої статі можуть спровокувати появу ознак несправжнього жіночого гермафродитизму. Вроджений зоб може виникнути під впливом метилтіоурацилу, мерказолілу та ін.

Куріння тютюну та незбалансоване харчування вагітної жінки відбивається на нащадках переважно дефіцитом росту. Внутрішньоутробний розвиток ембріона і плода порушується при недостатньому вмісті в харчових продуктах вітамінів і незамінимих амінокислот. При авітамініозі А, як і при гіпервітамініозі його, можуть розвиватися аномалії мозку, очей, піднебіння, скелета, а також настати розсмоктування ембріона. Дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності може призвести до гідроцефалії, аномалії очей і губ, а вітаміну В₂ — до аномалій скелета.

Тривале лікування вагітних жінок антикоагулянтом варфарином може викликати розвиток мікроцефалії і аномалій лобної частини черепа, інших кісток, акрихіном — до гідронефрозу і атрезії нирок, хініном — до мікро- і гідроцефалії, аномалій кісток і внутрішніх органів.

Схожими на деякі прояви АСП можуть бути порушення розвитку ембріона у зв'язку з перенесеними інфекційними захворюваннями вагітних жінок. Часто у дітей, матері яких хворіли на краснуху в перші 3 міс. вагітності, виявляється триада Грега — катаракта, глухота і вади серця. Аномалії розвитку можуть виникнути через перенесений епідемічний гепатит, мононуклеоз, поліомієліт, грип, сифіліс та ін. Після перенесеного токсоплазмозу, навіть прихованого, можливе народження дітей з аномаліями головного мозку.

ПРОФІЛАКТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМУ ПЛОДА

Профілактика АСП передбачає повне виключення прийому будь-яких алкогольних напоїв перед зачаттям і впродовж всієї вагітності, особливо на 3-8-му тижнях. Необхідно враховувати, що ніякими лікарськими засобами, як і будь-якими прийомами, неможливо попередити народження

дітей з АСП. Тому універсальним методом профілактики цього захворювання є тверезий спосіб життя.

Кожна жінка репродуктивного віку повина знати, що алкоголь завдає непоправної шкоди нащадкам, родині, державі. Помилково вважати, що АСП можна попередити шляхом обмеження вживання алкогольних напоїв під час вагітності. Тільки повне утримання від їх вживання, включаючи пиво і натуральні вина, протягом всієї вагітності гарантує народження дітей без ознак АСП.

Встановлено, що шкідлива концентрація ацетальдегіду в організмі вагітної жінки, як і в органах і рідинах ембріона, може встановлюватись не тільки при споживанні алкогольних напоїв у великих кількостях. До критичного рівня вона піднімається вже при споживанні їх в невеликих кількостях у жінок з генетично детермінованою недостатністю активності альдегіддегідрогенази, а також при лікуванні деякими лікарськими засобами, зокрема, тетурамом, фуразолідом, фурадоніном, левоміцетином, кислотою етакриноюю, ізоніазидом, кислотою ніотиноюю тощо. Тому слід попереджувати вагітних жінок, що при вживанні таких препаратів прийом алкогольних напоїв, навіть в дуже малих кількостях, абсолютно протипоказаний, бо ризик народження дітей з АСП різко зростає. Крім того, в такій ситуації створюється серйозна загроза і для вагітної жінки. На фоні лікування тетурамом чи метронідазолом вже через 5-20 хвилин після прийому етилового спирту може виникнути різке почервоніння обличчя, шиї, верхньої частини грудей, гіперемія кон'юнктиви. З'являється значна пітливість, гіперсалівація, нудота, блювання, біль в животі, почуття стиснення у грудях, біль в ділянці серця, шум в голові, пульсація судин шиї, лихоманка. Артеріальний тиск знижується, особливо діастолічний, виникає рефлекторна тахікардія. Інколи такі порушення наростають дуже швидко, тому можуть призвести до смерті через гостру судинну недостатність.

Недопустимий прийом алкогольних напоїв, навіть натуральних вин, пива, перед зачаттям обома партнерами, не менш як за 2 тижні.

При читанні лекцій і проведення бесід про шкідливість алкоголю для вагітних жінок і їх нащадків слід кожен раз нагадувати слухачам, що алкоголізм чоловіків також пагубно впливає на здоров'я потомства. Зачаття в п'яному стані чоловіка не призводить до АСП, але може викликати гіпотрофію плода і народження дітей з психічною неповноцінністю, нерідко досить важкою. Серед алкогольних напоїв найбільш шкідливими є продукти кустарного виготовлення, зокрема самогону. Висока токсичність цих сурогатів визначається наявністю в них таких продуктів спиртового бродиння як сивушні масла, ацетальдегід, оцтово-етилловий і масляно-етилловий ефіри, піридин, фурфурол та ін. Деякі з них дуже токсичні. Якщо токсичну дію етилового спирту прийняти за одиницю, то для сивушних масел вона складає 19, для фурфуролу 83.

Потенціює ембріо- і фетотоксичність етилового спирту зловживання напоями, які містять значну кількість кофеїну, особливо кавою. Вони провокують самовільні викидні, мертвонароджуваність, передчасні пологи тощо.

Вагітних жінок з обтяженим анамнезом, особливо тих, хто хворіє на хронічний алкоголізм, вже з перших відвідин жіночої консультації, зараховують до групи високого ризику. При поступленні їх в пологові будинки треба бути готовими до стимуляції пологової діяльності, і до можливих кровотеч, як і внутрішньоутробної гіпоксії плода, недостатності дихання новонароджених дітей, що народилися у жінок, які зловживають алкогольними напоями, їх також відносять в групу підвищеного ризику у зв'язку з високою уразливістю і повільною адаптацією до нових умов існування.

Жінок, хворих на алкоголізм, слід переконувати в необхідності утримуватися від вагітності до одужання. У випадку настання її доцільне штучне переривання вагітності. Деякі автори стверджують, що хронічний алкоголізм жінок повинен стати показанням до їх стерилізації.

Профілактика АСП передбачає також усунення дії на вагітну жінку факторів ризику, особливо паління. Необхід-

но систематично інформувати жінок репродуктивного віку про негативну дію тютюну на ріст і розвиток ембріона і плода. Паління під час вагітності потенціює зниження маси плода, ураження його будь-якими факторами, збільшує перинатальну смертність. Вважають, що діти жінок, які протягом вагітності викурюють по 10 і більше сигарет щоденно, мають дефіцит маси тіла в момент народження в середньому 200 грамів.

Постійна нікотинова інтоксикація негативно впливає на здоров'я і самих жінок, тим більше вагітних. Вони частіше хворіють, у них виникають кровотечі, викидні і передчасні пологи, постійно наявна ішемія плаценти через звуження кровоносних судин.

Заборона на вживання алкогольних напоїв і паління тютюну повинна поширюватися не тільки на весь період вагітності, але й на час грудного годування дитини.

Отже, в наш час найбільш шкідливим чинником, який наносить значну шкоду людству, перш за все, ще ненародженій дитині, дітям в період після їх народження і вагітним жінкам, родинам, є алкогольовмісні напої. Широке розповсюдження пияцтва і алкоголізму підриває потенціал нації, народу. Тому назріла необхідність оживити антиалкогольну пропаганду, особливо серед жінок і підростаючого покоління. Кожен член нашого суспільства повинен активно боротися за високий рівень здоров'я української нації, що в значній мірі забезпечить міцність держави, її прогрес і майбутнє. Про шкідливу дію алкоголю на організм в процесі його внутрішньоутробного розвитку і після народження, дітей як і впродовж всього їх життя повинні знати всі громадяни нашої країни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкогольный синдром плода / Скакун Н.П., Воронцов А.А., Скакун Г.К. и др. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1980. — № 4. — С. 58-62.
2. Барияк И.Р., Козачук С.Ю. Динамика цитогенетического эффекта этанола // Цитология и генетика. — 1980. — № 5. — С. 48-51.
3. Вегхейн П.В., Лейтнер Л. Алкогольный синдром плода // Акушерство и гинекология. — 1981. — № 1. — С. 36-37.
4. Кирющенко А.П. Влияние вредных факторов на плод. — М.: Медицина, 1978. — 216 с.
5. Козачук С.Ю., Барияк И.Р. Ультраструктурная и гистохимическая характеристика эмбриональных гепатоцитов при действии этанола // Цитология и генетика. — 1982. — № 5. — С. 59-68.
6. Кудрин А.Н., Скакун Н.П. Плод, новорожденный и лекарства. — М.: Знание, 1982. — 64 с.
7. Попова Э.Н. Влияние алкоголя на потомство // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1983. — № 2. — С. 115-126.
8. Скакун Н.П. Кинетика и тератогенное действие этилового алкоголя // Акушерство и гинекология. — 1981. — № 1. — С. 12-15.
9. Стехун Ф.И. Еще раз к вопросу о влиянии алкоголя на мужские половые железы // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1981. — № 5. — С. 769-771.
10. Тимошенко Л.В., Скакун Н.П., Скакун Г.К. Алкогольный синдром плода. — Киев: Здоров'я, 1987. — 112 с.
11. Abel E.L. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. — New York, London, 1984. — 246 p.
12. Holzman I.R. Fetal alcohol syndrome. (FAS) — a review // J. Children Contemp. Soc. — 1982. — V. 15, № 1. — P. 13-19.
13. Niven R.Q. Alcoholism — a problem in perspective. // JAMA — 1984. — V. 252, № 14. — P. 1912-1914.
14. McNicoll T.A. A study of the effects of alcohol on school children. - Quart. J. Inebr. — 1950. — V 27. — P. 113-117.
15. Warner R.H., Rosett H.I. The effects of drinking of offspring. A historical survey the American and British literature. // J. Stud. Alcohol. — 1975. — V. 36, N 11. — P. 1395-1420.
16. Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Бертрама Г. Катцунга. — Москва: Бином; Санкт-Петербург: Невский Диалект, 1998. — Т.1. — С. 436.

ЗМІСТ

Коротка історична довідка	3
Вплив етилового спирту на статеві залози	6
Тератогенна, ембріотоксична і фетотоксична дія етилового спирту	10
Вплив етилового спирту на перебіг вагітності і пологів, стан плода і новонароджених дітей	18
Частота алкогольного синдрому плода	21
Етіологія і патогенез алкогольного синдрому плода.....	23
Клініка алкогольного синдрому плода	34
Діагностика алкогольного синдрому плода	41
Профілактика алкогольного синдрому плода	43
Література	47

Технічний редактор *Світлана Сисюк*
Коректор *Олена Тебенко*
Комп'ютерна верстка *Зоряна Жуківська*

Підписано до друку 12.06.2000. Формат 60х84/16.
Папір офсетний №1. Гарнітура Baltica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 2,79. Обл.-вид. арк. 2,28.
Наклад 1000. Зам. № 100.

Оригінал-макет підготовлено у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига"
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Надруковано у друкарні видавництва "Укрмедкнига".
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.