

Л.В.ТИМОШЕНКО, Н.П.СКАКУН,
Г.К.СКАКУН

АЛКОГОЛЬНЫЙ
СИНДРОМ
ПЛОДА

Л.В.ТИМОШЕНКО, Н.П.СКАКУН,
Г.К.СКАКУН

АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПЛОДА

Нарушение развития зародыша, вызванное воздействием ряда факторов внешней среды, нередко приводит к его гибели или рождению детей с различными аномалиями. Наиболее опасными факторами являются ионизирующее излучение, температура, дефицит кислорода в воздухе и нарушение доставки его к эмбриону и плоду, неполноценное питание, воздействие некоторых химических веществ.

Из всех известных эмбриотоксических химических веществ наиболее опасным является этиловый спирт.

Проблема неблагоприятного влияния этилового спирта на потомство давно привлекала к себе внимание ученых. Однако связь между аномалиями развития у детей, рожденных женщинами, страдающими алкоголизмом, и употреблением этилового спирта установлена сравнительно недавно.

В последние годы в литературе появился ряд сообщений о тератогенном действии этилового спирта, которое проявляется в виде так называемого алкогольного синдрома плода, являющегося, по сути, наиболее тяжелой формой алкогольной эмбриопатии. Это заболевание представляет собой сочетание врожденных дефектов лица, внутренних органов и скелета с нарушениями физического и умственного развития. Рождение детей с такой патологией происходит у женщин, употребляющих во время беременности алкогольные напитки, и особенно у страдающих хроническим алкоголизмом.

Наиболее тяжелым следствием нарушения внутриутробного развития плода, вызванного этиловым алкоголем, является умственная неполноценность.

В наше время проблема «алкоголь и потомство» приобрела особое значение. Ее следует рассматривать не только в сугубо медицинском плане. Она является одной из очень важных социальных проблем многих стран мира. Так, в США из 100 млн. взрослых людей, употребляющих алкогольные напитки, 10 млн. являются больными алкоголизмом. Среди них более 0,5 млн.— подростки. Изменяется соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболе-

ванием. Если 10 лет тому назад оно составляло 4 : 1, то в настоящее время почти 1 : 1 (Рассе, 1978). В США ежегодно рождается примерно 4—5 тыс. детей с тяжелой формой алкогольного синдрома плода (Cruse, 1977; Abel, 1984).

Это заболевание встречается и в нашей стране.

Учитывая тяжелые последствия пьянства и алкоголизма, были приняты Постановление ЦК КПСС «О мерах по преодолению пьянства и алкоголизма» (7 мая 1985 г.) и Постановление Совета Министров СССР «О мерах по преодолению пьянства и алкоголизма, искоренению самогонарения» (7 мая 1985 г.), а также Указ Президиума Верховного Совета СССР «Об усилении борьбы с пьянством» (16 мая 1985 г.), сущность которых состоит в утверждении трезвого образа жизни всех слоев советского общества. Наряду с другими мерами признано необходимым умело и настойчиво разъяснять населению, что употребление алкоголя разрушает здоровье человека, пагубно сказывается на будущих поколениях, причиняет большой материальный и моральный ущерб обществу.

В данной работе авторы поставили своей целью обобщить данные многочисленных исследований, в том числе касающихся проблемы «алкоголь и потомство».

КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

История употребления алкогольных напитков уходит своими корнями в глубь веков. Сведения о пагубном влиянии алкоголя на внутриутробное и послеродовое развитие организма известны давно. Так, в глубокой древности утверждалось, что Гефес — единственный калека среди олимпийских богов — был зачат Зевсом во хмелю. Аристотель характеризовал пьянство как добровольное безумие. Он считал, что постоянно пьянствующие или слабоумные женщины в большинстве случаев рожают детей, на себя похожих. Геллиус подчеркивал, что если у пьяницы рождается ребенок, то маловероятно, что у него будет хорошая голова, а высказывание Плутарха «один пьяница порождает другого» стало крылатым. Выдающийся русский писатель Л. Н. Толстой утверждал, что вино губит здоровье людей, губит благосостояние семьи и, что всего ужаснее, губит душу людей и их потомство. В. М. Бехтерев подчеркивал, что бедность и преступления, нервные и психические болезни, вырождение потомства — все это является следствием алкоголизма.

В Карфагене и Спарте существовали законы, запрещающие брачной паре употреблять спиртные напитки до достижения супругами 30-летнего возраста, чтобы избежать зачатия в состоянии опьянения. В Древней Руси существовал обычай, запрещающий молодоженам прием спиртных напитков на свадьбе.

Из истории известно много фактов, когда массовое пьянство приводило к тяжелым последствиям для общества. Так, было подмечено, что через 9 мес после традиционных винных фестивалей в Швейцарии значительно падала рождаемость, а среди родившихся детей возрастало количество больных идиотией. При проведении в 1900 г. переписи населения в этой стране было выявлено 9 тыс. умственно неполноценных людей. Анализ показал, что все они были зачаты главным образом в течение двух коротких периодов года — во время сбора винограда и масленицы, когда больше употреблялось алкогольных напитков. При этом наибольшее количество дебилов оказалось в винодельческих кантонах Швейцарии (Ф. Г. Углов, 1984).

В США специальный комитет, изучавший последствия алкоголизма, в 1834 г. докладывал, что дети матерей,

страдающих алкоголизмом, часто имеют «замученный, сморщенный и неприглядный вид». Многие ученые проявили озабоченность в связи с ростом пьянства среди женщин. Они предсказывали нарушение менструального цикла и выкидыши в раннем периоде беременности, а также считали, что «жалкие» дети, их болезненность, физическая немощность и интеллектуальная отсталость являются результатом пристрастия одного, тем более обоих родителей к алкоголю.

McNish (1817) писал, что дети «закоренелых пьяниц», как правило, немногочисленны и болезненны. В результате «общего дефекта жизненной силы своих родителей» они тщедушны, истощены и более чем обычно склонны наследовать все те заболевания, которыми болеют их родители. Beaumont (1842) утверждал, что женщины, которые воздерживаются от алкогольных напитков во время беременности, избавлены от многих неприятных симптомов, у них наследственные заболевания, «скорбут и золотуха» обычно затихают, нередко исчезают. В то же время у детей, питающихся молоком матери, содержащим алкоголь, часто возникают судороги. В 1857 г. Stevens подчеркивал, что употребление алкоголя приводит к рождению психически неполноценного потомства.

Научное изучение отрицательного воздействия этилового спирта на потомство началось во второй половине XIX в. и связано с прогрессом в области физиологии и медицины.

В 1879 г. Long на основании результатов опроса 200 врачей штата Мичиган (США) пришел к заключению, что около 21 % врожденных заболеваний и примерно 20—30 % психических нарушений являются следствием прямого или косвенного влияния алкоголя. Sullivan (1899) установил, что число аборт и преждевременных родов среди женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, резко возрастает, как и частота случаев эпилепсии среди их потомства. Robinovitch (1903) подчеркивал, что невоздержанность родителей к алкогольным напиткам коррелирует с имбецильностью и идиотией у потомства. Причем такое следствие алкоголизма встречается более часто в тех случаях, когда алкоголиком является женщина.

В 1905 г. McNichol опубликовал результаты обследования школьников Нью-Йорка. Он выяснил, что из 6624 детей, родители которых злоупотребляли алкогольными напитками, 53 % оказались «тупицами», тогда как среди 13 523 детей, родители которых алкоголь не употребляли, таковыми оказались лишь 10 %. В 1907 г. Aiken сообщил,

что в одной семье вначале родилось трое здоровых детей, затем еще трое психически больных. Причем неполноценные дети родились после того, как отец пристрастился к алкоголю.

В 1923 г. Mellroy писала, что алкогольная интоксикация вызывает выкидыши, преждевременные роды и мертворождаемость. Исследовательница утверждала, что плацента является защитным барьером от воздействия многих токсических веществ, но не от алкоголя.

В 40—50-х годах нашего столетия появилось много работ, особенно в Англии и США, в которых утверждалось, что алкоголь не оказывает отрицательного воздействия на потомство. Доказывалось, что при алкоголизме, если и имеются какие-то неблагоприятные воздействия на потомство, то это ни в коей мере не обусловлено прямым действием этилового спирта на внутриутробное развитие организма.

В 60-х годах нашего столетия ученые приступили к фундаментальному изучению проблемы «алкоголь и потомство». Sandberg (1961) писал, что у новорожденных, матери которых болеют алкоголизмом, часто можно наблюдать симптомы, напоминающие синдром алкогольного воздержания. Schaefer (1962) описал ребенка юконской индианки, родившегося с резко выраженным синдромом алкогольного воздержания: тремор рук и ног, повышенная раздражительность, бессонница, беспокойство. В 1970 г. Ulleand и соавторы сообщили, что 41 % детей, матери которых страдают алкоголизмом, при рождении имеют массу тела, не соответствующую сроку беременности. Эти же авторы обследовали 10 детей от матерей-алкоголичек по шкале развития Гесселя и Денвера. Оказалось, что развитие было замедленным у 5 детей, находилось на нижней границе нормы у 3. Восемь детей развивались плохо при нормальном питании.

В 1973 г. Jones и соавторы описали 8 детей, не находящихся в родстве и принадлежащих к трем различным этническим группам, рожденных женщинами, страдающими алкоголизмом. Все они имели дефекты черепно-лицевой области, аномалии конечностей и сердечно-сосудистой системы. Эти пороки сочетались с недостаточностью роста и развития. В сообщении акцентировалось внимание на наличие зависимости между алкоголизмом беременных женщин и морфогенезом их потомства.

Jones и Smith (1973) сообщили еще о трех случаях алкогольной эмбриопатии, названной ими «алкогольный синдром плода». В одном из них женщина до своего

пристрастия к алкогольным напиткам родила 7 здоровых, нормально развивавшихся детей. В период заболевания алкоголизмом в течение 6 лет у нее было 3 самопроизвольных выкидыша. Четвертая беременность завершилась рождением ребенка с алкогольным поражением. При обследовании матери были выявлены цирроз печени и алиментарная анемия, белая горячка. До этого она дважды поступала в больницу с кровотечениями из верхнего отдела пищеварительного канала вследствие цирроза печени.

Масса тела новорожденного была 2020 г, что соответствует примерно 34-й неделе беременности, длина тела — 43 см, что характерно для 32—33-й недели беременности, окружность головы — 29 см. У ребенка был выраженный гирсутизм, особенно на лбу, что встречается лишь у 3 % доношенных новорожденных, микрофтальм, длина глазной щели правого глаза — 1,1 см, левого — 1,2 см. Легкий систолический шум свидетельствовал о дефекте межжелудочковой перегородки. Имелся врожденный вывих левого бедра. Сразу же после рождения развилась респираторная недостаточность, продолжавшаяся 5 дней. В течение первых суток жизни имела место гипогликемия и нескольких суток — гипокальциемия и гипербилирубинемия. Появившееся после рождения дрожание продолжалось в течение 4 нед. Ребенок плохо брал грудь. Несмотря на хороший уход он за первые 4 нед прибавил в массе лишь 410 г. За это время длина тела осталась прежней, окружность головы увеличилась на 2 см.

В 1974 г. Jones и соавторы опубликовали результаты изучения 55 тыс. историй родов. Было выявлено 23 женщины, у которых диагноз алкоголизма не вызывал сомнения. Среди потомства этих женщин послеродовая смертность достигала 17 %. У 44 % выживших детей наблюдалась умеренная умственная недостаточность, а у 32 % имелось достаточное количество признаков, чтобы диагностировать у них алкогольный синдром плода.

Эти сообщения вызвали интерес к опубликованной в 1968 г. работе Lemoine и соавторов, в которой они описали результаты обследования 127 детей, родившихся от женщин, больных алкоголизмом. Наиболее типичными нарушениями у этих детей были внутриутробное замедление роста и развития, черепно-лицевые и сердечно-сосудистые пороки. После рождения прирост длины и массы тела также был ниже нормального, отмечалось замедленное психомоторное развитие, слабая школьная и производственная адаптация и др.

Начиная с 1973 г. в литературе систематически появляются сообщения по различным аспектам проблемы действия этилового спирта на внутриутробное развитие организма. Уже в 1975 г. Smith и соавторы располагали сведениями о 41 случае алкогольного синдрома плода и знали еще о 37 случаях, описанных другими авторами. Еще через 3 года было описано более 500 таких больных.

Действие этилового спирта на пре- и постнатальное развитие плода определяется его биологическими свойствами и кинетикой в организме беременной женщины, эмбриона, плода и новорожденных детей. Алкогольная интоксикация родителей пагубно влияет на потомство, воздействуя на структурно-функциональную организацию половых желез мужчин и женщин, внутриутробно развивающийся организм, а также на постнатальное развитие ребенка.

ЧАСТОТА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Частота этого заболевания определяется уровнем потребления алкогольных напитков и распространенностью пьянства и алкоголизма среди женщин. Наиболее высокое потребление алкогольных напитков приходится на страны Западной Европы (Португалия, Франция, Италия, Швейцария, Западная Германия и др.), США, Австралию. Естественно, что в этих странах алкогольный синдром плода встречается чаще, чем в регионах с низким потреблением алкогольных напитков. В связи с ростом пьянства и алкоголизма количество новорожденных с алкогольным синдромом плода нарастает с каждым годом (Persaud, 1983).

В США в настоящее время 78 % населения в возрасте старше 21 года употребляет алкогольные напитки, причем 17 % — регулярно (Proctor, 1984). Каждый 10-й случай смерти так или иначе связан с употреблением алкогольных напитков (А. Е. Успенский, 1984; Niven, 1984). Широкое распространение в США получило пьянство среди женщин; 37 % опрошенных женщин подтвердили прием алкогольных напитков на ранней стадии беременности. Женщины, прибегающие к алкогольным напиткам, вынуждены часто обращаться за медицинской помощью, особенно во 2-м триместре беременности (Weiner и соавт., 1983). По данным национального института здоровья США, среди 31 604 опрошенных беременных алкогольные напитки

в 1-м триместре употребляли 14 970, в том числе 13 887 реже 1 раза в день, 743 — 1—2 раза, 113 — 3—5 раз, 37 — более 6 раз в день. Обнаружена прямая корреляция между количеством употребляемого этилового спирта и частотой снижения массы тела новорожденных ниже 2,5 кг (Mills и соавт., 1984).

Точные данные о частоте алкогольного синдрома плода в различных странах отсутствуют. Французские авторы Samaille и Samaille (1977) в 1976—1977 г. обследовали 6927 детей. У 20 из них обнаружили алкогольный синдром плода, в том числе у 7 из них его тяжелую форму. Olegart и соавторы (1979) в течение 1,5 лет изучали состояние здоровья 7600 новорожденных. Обнаружено 24 ребенка с нарушениями морфогенеза. У половины из них имела место типичная картина алкогольного синдрома плода. Cadotte (1982) утверждает, что во Франции это заболевание встречается у 4 из 1000 детей.

При алкогольном синдроме плода уже в конце 1-го — начале 2-го триместра выявляется замедление его роста. Средняя масса тела детей, родившихся в 38 нед беременности, не превышает 2260 г, длина тела — 46 см. Повреждающее действие этилового спирта проявляется также торможением развития мозга, отставанием роста черепа (краниофациальная дисморфия). У детей с алкогольным синдромом плода нередко отмечается микроцефалия с гипоплазией больших полушарий головного мозга, гидро-, анэнцефалия и другие пороки развития (Holtorff, Hinkel, 1981). По данным Quellette и соавторов (1977), в Бостоне частота алкогольного синдрома плода составляет 3,1 случая на 1000 новорожденных, а по данным Sokol и соавторов (1980), в Кливленде — 4 на 1000. Abel (1984) утверждает, что в США среди родившихся в 1980 г. около 3 млн. 596 тыс. детей алкогольный синдром плода диагностирован у 3958. Crusse (1977) считает, что в США ежегодно рождается примерно 5 тыс. детей с тяжелой формой алкогольного синдрома плода, с легкой — в несколько раз больше.

У потомства женщин, страдающих алкоголизмом, особенно хроническим, алкогольный синдром плода встречается значительно чаще, чем в общей популяции. По данным Jones и Smith (1974), среди новорожденных от 23 женщин, больных алкоголизмом, перинатальная смертность составила 17 % (2 % в контрольной группе), легкое и умеренное отставание в психическом развитии — 44 %, алкогольный синдром плода — 32 %. Seidenberg и Majewski (1978) обследовали 31 ребенка от 27 женщин, стра-

дающих хроническим алкоголизмом. Алкогольный синдром плода выявлен в 26 % случаев. Cadotte (1982) считает, что риск этого заболевания у потомства может возрасти до 50 % в случае потребления спиртных напитков беременными женщинами ежедневно. По данным Holzman (1982), частота обнаружения алкогольного синдрома плода колеблется от 1 на 1000 до 1 на 400 детей. В то же время у женщин, страдающих алкоголизмом, 30 % детей рождается с выраженной формой этого заболевания, а еще 40 % — с отдельными его признаками. Bierich (1977) указывал, что отмечающееся нарастание тяжести алкогольной эмбриопатии у потомства одной и той же женщины от беременности к беременности, возможно, обусловлено увеличением злоупотребления алкогольными напитками. Данные других авторов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота рождения детей с алкогольным синдромом плода и алкогольной эмбриопатией у женщин, страдающих алкоголизмом

Автор, год опубликования работы	Количество обследованных новорожденных	Количество случаев		Частота на 1000 новорожденных	
		алкогольный синдром плода	алкогольная эмбриопатия	алкогольный синдром плода	алкогольная эмбриопатия
Е. М. Quелlette и соавторы (1977)	42	1	29	24	690
R. J. Sokol и соавторы (1980)	204	5	16	25	78
J. W. Hanson и соавторы (1978)	70	2	9	29	129

Более легкие проявления алкогольной эмбриопатии встречаются, конечно, намного чаще.

Имеются основания считать, что вероятность возникновения и степень тяжести алкогольного синдрома плода определяются количеством этилового спирта, потребляемого беременной женщиной, длительностью злоупотребления им до беременности, стадией алкоголизма женщины к моменту зачатия, сроком потребления этилового спирта во время беременности и др.

Отсюда следует, что этиловый спирт является наиболее опасным тератогенным веществом. Эмбриопатии,

вызванные инфекциями, лекарственными препаратами и другими неблагоприятными воздействиями встречаются значительно реже.

КИНЕТИКА ЭТИЛОВОГО СПИРТА И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Всасывание, распределение, метаболизм и элиминация. Под кинетикой этилового спирта, как и любого другого вещества, в том числе лекарственного, принято понимать комплекс процессов, обеспечивающих проникновение его в организм, распределение по органам, тканям и жидкостям, обезвреживание (метаболизм) и выделение.

Чаще всего этиловый спирт попадает в организм в связи с приемом различных спиртосодержащих напитков. Наряду с этиловым спиртом эти напитки обычно содержат различные добавки и другие ингредиенты, в том числе минеральные соли, красители, сахара, ацетальдегид, изоамиловый спирт, изобутанол, пропанол, этилацетат, метанол — всего до 400 различных химических агентов (Kriska, Clark, 1979). Действие многих из вышеназванных веществ на взрослый организм, а тем более на эмбрион и плод, еще не изучено, хотя и предполагается наличие у них эмбрио- и фетотоксических свойств.

Всасывание этилового спирта происходит путем пассивной диффузии во всех отделах пищеварительного канала. Особенно интенсивно этот процесс происходит в желудке, двенадцатиперстной и тощей кишках (Teschke, Lieber, 1978; Infante, 1979). Проникновение этилового спирта осуществляется главным образом по градиенту концентрации через каналы, имеющиеся в оболочке клеток слизистой оболочки желудка и кишок. Скорость резорбции его зависит от концентрации в растворе (напитке) и от количества последнего. В наибольшей степени усвоение этилового спирта происходит в случае содержания его в напитке в пределах 15—30 %; при содержании ниже 15 % всасывание происходит слабо из-за низкого градиента концентрации, выше 30 % — замедляется в связи с торможением моторной деятельности желудка, раздражения слизистой оболочки его вплоть до возможной геморрагии (Kalant, 1971). Gottfield и соавторы (1976) показали, что однократный прием этилового спирта в дозе 1 г/кг массы тела может привести к кишечному кровотечению, тяжесть

которого зависит от концентрации этилового спирта в напитке.

На всасывание этилового спирта влияют количество и в меньшей мере характер содержимого желудка и кишок, их моторная активность, степень васкуляризации слизистой оболочки и другие факторы (Elbel, Schleyer, 1956; Hinckers, 1978). Присутствие пищи затрудняет диффузию, так как нарушается эвакуаторная функция пилорического сфинктера и поступление этилового спирта в кишки. По этой причине оральное введение ранее голодавшим животным углеводов и суспензии белков совместно с этиловым спиртом снижает его концентрацию в крови на 40—80 % и увеличивает в просвете желудка на 240—430 % по сравнению с самостоятельным приемом (Le Bourhis, Mepeget, 1980). Ухудшение всасывания этилового спирта наступает также при питании сухим кормом (Schultz и соавт., 1980).

Существенное влияние на резорбцию этилового спирта оказывают некоторые лекарственные средства. Так, половые гормоны, алкалоиды опия, адреномиметики (адреналин, фенамин) и холинолитики (атропин) тормозят его всасывание, а холиномиметики — стимулируют (Koch, 1975).

Независимо от пути введения в организм этиловый спирт, ввиду свободной растворимости в воде и жирах, легко проникает через любые клеточные мембраны во внутренние органы и ткани. Распределение его в организме осуществляется в зависимости от содержания воды. После приема внутрь наибольшая концентрация в крови устанавливается между 40-й и 50-й минутами, а затем она постепенно снижается. Содержание этилового спирта в спинномозговой жидкости, моче и поте непостоянно, концентрация его в слюне и крови находится почти на одном уровне и изменяется синхронно. Количество этилового спирта в печени, почках, легких, слюнных железах и семенниках выше, чем в других органах (О. М. Зороастров, 1969; Kuhnholz, Bitzen, 1979).

Около 90—95 % этилового спирта подвергается метаболизму со скоростью 10—15 мл/ч, остальная часть выводится в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, мочой и потом (Neuzil, Bousguent, 1975). Судя по данным спектрофотометрических исследований, интенсивность элиминации возрастает утром и равна $0,166—0,306 \cdot 10^{-3}$ % в 1 мин (Sturtewant и соавт., 1978). При повышении температуры тела и физической нагрузке экскреция этилового спирта через легкие достигает 10 % от введенной дозы

(К. Неделчева, 1981). Schürch и соавторы (1982) считают, что лактация, лихорадка и малоуглеводная диета способствуют ускорению выведения этилового спирта за счет активации окислительных процессов.

Биотрансформация этилового спирта происходит преимущественно в печени, где он вначале гидроксилируется до ацетальдегида, а затем превращается в ацетат. Этот процесс свойствен млекопитающим, другим классам животных, микроорганизмам и растениям (Bode, 1978). На первом этапе окисление этилового спирта осуществляется тремя основными путями.

Первый путь — преобразование этилового спирта в ацетальдегид, катализируемое алкогольдегидрогеназой (АДГ — КФ 1.1.1.1.). Схематическое изображение этого процесса представлено на рис. 1.

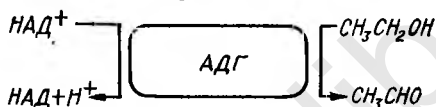


Рис. 1. Схема преобразования этилового спирта в ацетальдегид

АДГ представляет собой НАД-зависимый фермент с молекулярной массой 80 000. Его молекула состоит из двух субъединиц, каждая из которых включает по 2 полипептидные цепи, образованные 374 аминокислотами. Важным компонентом АДГ считают 4 атома цинка и 8 сульфгидрильных групп; 2 атома цинка принимают непосредственное участие в каталитических процессах, остальные стабилизируют третичную структуру энзима, SH-группы осуществляют перенос водорода.

У млекопитающих АДГ содержится главным образом в паренхиме печени, причем 90 % фермента локализовано в митохондриях (А. С. Мухин и соавт., 1975; Mats, Jorg, 1979). Активность АДГ сердца в 4 раза, а почек — в 50 раз ниже, чем активность АДГ печени. Субстратная специфичность энзима значительна. Он обезвреживает метанол, этиленгликоль, другие алифатические спирты и альдегиды, кетоны, ретинол и другие полиеновые спирты, хлоралгидрат, высшие жирные кислоты, стероиды (Geokas и соавт., 1981). При низких концентрациях этилового спирта и НАД в катализе участвует лишь одна из субъединиц АДГ — та, которая первой связала субстрат и кофактор. Присутствие этилового спирта в больших концентрациях приводит к активации обеих субъединиц по принципу отрицательной кооперативности. В результате адаптацион-

ной мобильности фермента окисление спирта до ацетальдегида ускоряется (Б. М. Кершенгольц, В. В. Рожин, 1979).

Schorr, Augich (1976) объясняют стимуляцию АДГ наличием аллостерического центра для этилового спирта, выполняющего роль активатора.

Биологическая роль АДГ состоит в окислении этилового спирта, образованного в пищеварительном канале млекопитающих микроорганизмами *Sarcena ventriculi*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*. За сутки в кишках человека синтезируется около 1—1,5 г этилового спирта, его содержание в крови равно приблизительно 0,034 % (К. Неделчева, 1981; Blomstrand, Kager, 1974). Под влиянием антибиотиков широкого спектра действия продукция этилового спирта в пищеварительном канале и его концентрация в крови воротной вены снижаются. Однако небольшое количество этилового спирта образуется при любых условиях, даже у животных, выращенных в безмикробной среде. В этом случае этиловый спирт синтезируется за счет восстановления ацетальдегида, образующегося при распаде треонина или дезоксирибозы.

Алкогольдегидрогеназный путь обеспечивает гидроксирование 75 % введенного в организм этилового спирта, интенсивность реакции лимитирована дегидрированием НАДН, активностью субстратных шунтов и утилизацией АДФ в процессе окислительного фосфорилирования (Weir, 1978). Действительно, метаболизм этилового спирта ускоряют акцепторы электронов, разобщающие агенты, глюконеогенные предшественники, фруктоза и другие соединения, облегчающие переход НАДН в НАД.

Скорость окислительных процессов при участии АДГ неодинакова у людей и различных животных. У лиц, не злоупотребляющих спиртными напитками, скорость метаболизма этилового спирта колеблется в пределах 125—156 мг(кг·ч), у лиц, страдающих алкоголизмом, снижена до 45—120 мг(кг·ч). Установлена корреляция образования ацетальдегида и активности АДГ. Если активность печеночной АДГ кроликов принять за 100 %, то у мышей она составляет 88 %, у гвинейских свинок — 60 %, у здоровых людей — 150—200 % и у лиц, страдающих алкоголизмом, — 80—150 % (Ishimoto, 1974). Активность АДГ в крови возрастает с увеличением давности алкоголизма (Ю. С. Бородкин и соавт., 1985).

Каталитическая функция АДГ обычно нарастает на стадии алкогольной дистрофии печени, что рассматривают как защитную реакцию организма. Толерантность к

этиловому спирту при этом повышается. В период формирования гепатита и цирроза печени общая активность фермента падает, оставаясь высокой только в регенерирующих гепатоцитах (С. П. Лебедев, 1982). Замедление биотрансформации сопровождается увеличением повреждающего действия этилового спирта на печень. Каждый очередной прием этилового спирта приводит к некрозу новых паренхиматозных элементов с последующей мезенхимальной реакцией. Заболевание может закончиться летальным исходом (Е. М. Тареев и соавт., 1978).

Н. И. Кузнецова и соавторы (1975) высказали предположение о существовании сывороточных ингибиторов АДГ, являющихся антителами к этому ферменту. Они выявлены в крови лиц, страдающих хроническим алкоголизмом, и отсутствуют у здоровых людей. Причину возникновения ингибиторов авторы видят в изменении функции иммунокомпетентной системы при патологическом состоянии или синтезе энзима с аномальной биохимической структурой.

Второй путь метаболизма этилового спирта — гидроксилирование с участием микросомальной этанолюкисляющей системы печени (МЭОС), которая включает флавопротейд, НАДФ-цитохром-Р-450-редуктазу (КФ 1.6.2.4), цитохром Р-450 и фосфатидилхолин (рис. 2). Эти фермен-

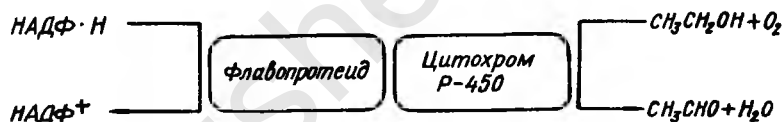


Рис. 2. Схема гидроксилирования этилового спирта с участием МЭОС

ты катализируют биотрансформацию не только этилового спирта, но и множества ксенобиотиков и эндогенных веществ.

МЭОС локализована в эндоплазматической сети гепатоцитов. Вероятно, функции микросомальных энзимов тесно связаны с активностью каталазы, поскольку дегидрирование этилового спирта по рассматриваемому пути сопровождается продукцией перекисей. Каталаза разрушает перекиси с образованием кислорода, необходимого для окисления этилового спирта и ацетальдегида (Thurman и соавт., 1974). Согласно другой теории, перекиси не играют существенной роли в метаболизме этилового спирта, так как ингибитор каталазы аминотриазол подавляет

функцию НАДФ-зависимой МЭОС в незначительной степени.

Микросомальные ферменты обеспечивают окисление 10—20 % этилового спирта и функционируют лишь при высоком уровне его в крови, когда снижается активность АДГ из-за дефицита НАД (Lieber, 1973; Gordon и соавт., 1979). Этиловый спирт в больших концентрациях повышает активность МЭОС крыс на 140 % через 15 мин после введения, спустя 3 и 24 ч проявляется угнетающее действие ацетальдегида. Двухмесячный прием этилового спирта увеличивает функцию МЭОС вдвое, трехмесячный — втрое, через 6 мес наступает максимальная индукция микросомальных дегидрогеназ (И. Д. Мансурова, С. О. Олимова, 1982). Детальный анализ позволил установить рост содержания и каталитической активности 2 форм цитохрома Р-450; одна соответствует форме, индуцируемой фенобарбиталом, другая является промежуточной между последней и той, которую стимулирует 3-метилхолантрен (Воекер, 1980). Параллельно активации МЭОС увеличивается количество фосфолипидов и деятельность УДФ-глюкуронилтрансферазы, анилингидроксилазы и этоксикумарин-О-диэтилазы (Nietanen и соавт., 1980; Petersen и соавт., 1982). Морфологическим выражением индукции является пролиферация гладкой эндоплазматической сети; структурно-биохимические показатели зернистой эндоплазматической сети остаются без изменений (Ishii и соавт., 1973). Стимулирующее действие фенобарбитала составляет 70 %, метилхолантрена — 30 % эффекта этилового спирта (Netu и соавт., 1979).

У людей индукция ферментов печени возникает при длительном систематическом употреблении спиртных напитков. Механизм этого процесса объясняют как прямым влиянием этилового спирта на гепатоциты, так и повышением секреции глюкокортикоидов, трийодтиронина и тироксина (А. Ф. Блюгер и соавт., 1978; Moreno, Teschke, 1979). Увеличение функции микросом сопровождается ускорением биотрансформации алкоголя, эндогенных веществ (стероидных гормонов, холестерина, билирубина) и ксенобиотиков. Максимальное усиление метаболизма наступает в период восстановления после приема этилового спирта на фоне интенсификации синтетических процессов.

Третий путь — гидроксилирование этилового спирта в ацетальдегид под влиянием перекиси водорода. Течение этой реакции ускоряет каталаза (рис. 3).

Перекись водорода образуется микросомальной ферментной системой при участии флавопротеида и цитохрома

P-450 (I), а также в результате окисления гипоксантина ксантиноксидазой (II). По каталазному варианту происходит метаболизм не более 5 % этилового спирта, находящегося в организме. Скорость реакции зависит от активности фермента, количества спирта и перекиси водорода. Тапикава и соавторы (1978) обнаружили появление в гепатоцитах большого числа пероксисом после введения

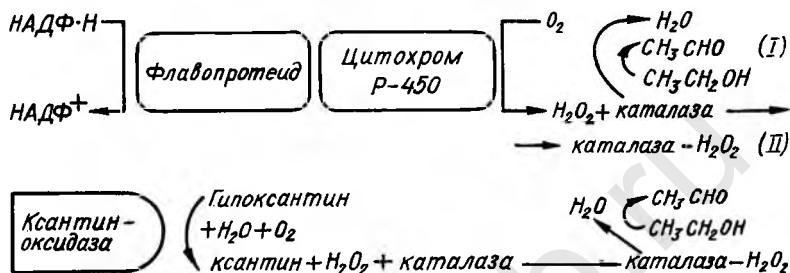


Рис. 3. Схема гидроксилирования этилового спирта в ацетальдегид под влиянием перекиси водорода

животным этилового спирта. Одновременно в цистернах эндоплазматической сети происходит накопление липидов, которые при прогрессировании ожирения сливаются в крупные капли.

Следующий этап биотрансформации этилового спирта заключается в окислении ацетальдегида до ацетата при участии преимущественно неспецифической альдегиддегидрогеназы (АльдДГ, КФ 1.2.1.3.). В превращениях ацетальдегида участвуют также флавопротеиды, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза, альдегидредуктаза, альдолаза треонина и дезоксирибоза-5-фосфата. АльДГ в 4—5 раз активнее АДГ, поэтому метаболизм ацетальдегида происходит быстрее, чем этилового спирта. Эту же реакцию частично катализирует альдегидоксидаза с одновременной продукцией перекиси водорода (Vode, 1978). Реакция, катализируемая АльДГ, необратима (рис. 4).

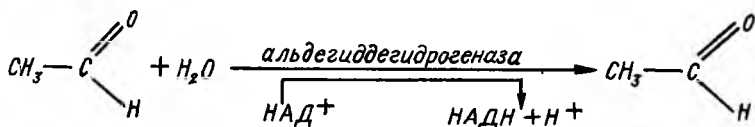


Рис. 4. Схема окисления ацетальдегида до ацетата при участии АльДГ

АльдДГ существует в различных молекулярных формах, отличающихся по свойствам и локализации. Печень яв-

ляется основным органом, где образуется и окисляется ацетальдегид. Например, у крыс 95—99 % этого вещества переходит в уксусную кислоту в ткани печени, около 1—5 % транспортируется эритроцитами к другим органам. Менее 0,2 % ацетальдегида выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и потом (Nagihara и соавт., 1981). Активность АльДГ гепатоцитов в 20 раз выше, чем элементов стромы печени. По этой причине мезенхимальные клетки метаболизируют ацетальдегид в 10—100 раз медленнее по сравнению с паренхимой (Mats, Jork, 1979). Фермент обнаружен также в головном мозге, почках, надпочечниках, половых железах, тонкой кишке и матке. Субклеточно АльДГ локализуется преимущественно в митохондриях. Активность фермента в эндоплазматической сети и цитозоле намного ниже. В митохондриях присутствуют 2 изоформы АльДГ, различающиеся по кинетическим и молекулярным свойствам, — фермент матрикса с низкой K_m для короткоцепочечных алифатических альдегидов и энзим межмембранного пространства с высоким K_m (Siew, Dietrich, 1976). Активность индуцируемой клофибратом АльДГ выявлена также в пероксисомах. Этот фермент представлен изоформой II и тесно сопряжен с работой каталазы (Л. Ф. Панченко и соавт., 1982). Пероксисомальная АльДГ способна окислять не только ацетальдегид, возникший в процессе каталазного пути биотрансформации этанола, но также бензальдегид и пропионовый альдегид (Lindahl, 1980). Установлены различия чувствительности рассматриваемого фермента к ингибиторам: теурам сильнее блокирует форму фермента, которая локализуется в митохондриях, по сравнению с формой, которая локализуется в цитозоле. Токсические дозы этилового спирта уменьшают активность АльДГ в 2,5—6,5 раза (Б. М. Кершенгольц и соавт., 1981).

АльДГ и альдегидоксидаза не лимитируют интенсивность биотрансформации этилового спирта. Сдерживающим фактором считают гидрирование НАДН в НАД с участием АТФ митохондрий. Синтезу макроэргических соединений и окислению этилового спирта в печени способствуют усиление гликонеогенеза или повышенная продукция мочевины при употреблении богатой белками пищи (Krebs, Stubbs, 1975).

Помимо этилового спирта источником ацетальдегида служат треонин, фосфат дезоксирибозы, β -аланин и пируват. Уровень последнего метаболита возрастает под влиянием ингибитора моноаминоксидазы паргилина, причем не из-за торможения АльДГ, а в результате разложения

самого препарата (Cohen и соавт., 1975). Однако максимальное количество ацетальдегида образуется из этилового спирта.

Дальнейшее превращение ацетата и включение его в синтетические процессы осуществляется посредством образования ацетилкоэнзима А. Это соединение вступает в цикл Кребса или используется для синтеза жирных кислот, кетоновых тел, нуклеиновых кислот и белков.

Биотрансформацию этилового спирта рассматривают как высокоприоритетную функцию гепатоцитов. Значительная алкогольная нагрузка подавляет репаративную регенерацию паренхимы после частичной гепатэктомии, поскольку энергетические ресурсы клеток направлены на инактивацию повреждающего агента, а не на обеспечение митозов. Пролиферация заменяется внутриклеточной формой восстановления в виде гипертрофии и полиплоидии клеток (В. М. Яворский и соавт., 1982). Об угнетении регенераторной способности печени свидетельствует задержка включения ^3H -тимидина в ДНК ядер. Судя по этому показателю, пик митозов наступает у здоровых животных через 24 ч после операции или введения гепатотоксического соединения Д-галактозамина. У алкоголизированных животных этот пик значительно меньший и отодвинут по времени до 48 ч. Нарушение регенерации прекращается в конце недели абстинентного синдрома (Iugau и соавт., 1982).

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о существовании половых различий фармакокинетики этилового спирта. Объем распределения этилового спирта у женщин ниже, чем у мужчин. Это обусловлено меньшей массой тела и менее значительным содержанием воды в организме. Считают, что организм женщин содержит около 44—55 % воды, мужчин — 55—60 %. По этой причине уровень алкоголя в крови у женщин при прочих равных условиях всегда несколько выше, поэтому они пьянеют быстрее. Некоторые исследователи считают, что уровень этилового спирта в крови колеблется в зависимости от фазы менструального цикла: он максимален в период формирования яйцеклетки и непосредственно перед менструацией (В. М. Jones, М. К. Jones, 1976). Другие параметры кинетики этилового спирта в различные фазы менструального цикла не изменяются (Boss и соавт., 1983).

На уровень этилового спирта в крови влияет и возрастной фактор (Abel, York, 1979), в основном в связи с изменением содержания воды в органах и тканях. Уровень

этилового спирта в крови крыс различного возраста представлен на рис. 5. Из него следует, что с возрастом животных уровень этилового спирта в крови в ответ на стандартную нагрузку увеличивается. По-видимому, этим можно объяснить увеличение риска алкогольного поражения плода с возрастом беременной женщины. Это относится и к алкогольному синдрому плода: у женщин зрелого воз-

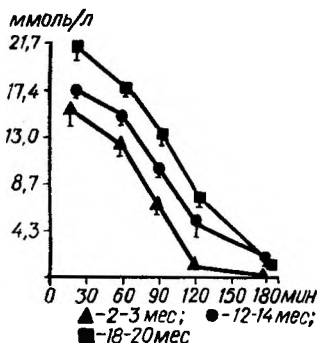


Рис. 5. Динамика уровня этилового спирта в крови крыс разного возраста после инъекции его в вену по 1 г/кг массы тела (по Abel, 1979)

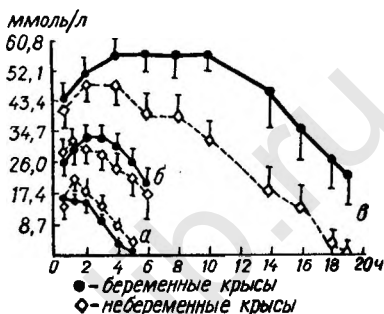


Рис. 6. Динамика содержания этилового спирта в крови беременных и небеременных крыс в зависимости от его количества, введенного в желудок в виде 30 % раствора:

а — 2 г/кг; б — 4 г/кг; в — 6 г/кг

раста рождение детей с этой патологией встречается чаще, чем у молодых.

Метаболизм этилового спирта также имеет половые особенности. У здоровых крыс-самок он замедлен, что выражается высокой концентрацией этилового спирта и низким уровнем ацетальдегида в выдыхаемом воздухе. Экскреция этилового спирта из организма женских особей также происходит с меньшей скоростью, кругооборот интенсифицируется только в период эструса (Л. М. Андропова и соавт., 1982). При хронической интоксикации повышение активности АДГ и ускорение биотрансформации этилового спирта более выражены у самок, однако снижение содержания ацетальдегида в выдыхаемом воздухе развивается у них медленнее, чем у самцов. Быстрый распад этилового спирта в организме самок при длительном приеме объясняет высокую степень предпочтения наркотика воде; с другой стороны, заторможенное гидрокселирование ацетальдегида происходит при тяжелых соматиче-

ских нарушениях (Л. М. Андропова и соавт., 1982; Shimon, 1978; Antal и соавт., 1979).

Наблюдения за здоровыми людьми позволили установить аналогичные закономерности. Максимальная концентрация этилового спирта в крови после приема внутрь в дозе 0,5 г/кг массы, а также площадь, ограниченная кривой концентрации этилового спирта, у женщин соответственно на 17 и 36 % выше, чем у мужчин. Последнее обратно коррелирует с величиной общего количества воды в организме. Половые различия в скорости элиминации этилового спирта отсутствуют.

Кинетика этилового спирта у беременной женщины, эмбриона и плода. Во время беременности скорость всасывания этилового спирта в желудке и кишках, как и метаболизм его, не изменяется, однако пиковая концентрация в крови становится иной (Abel, 1979), как представлено на рис. 6.

Следует учитывать, что во время беременности объем содержащейся в организме женщины воды изменяется. С увеличением срока беременности он нарастает за счет матки, плаценты, амниотической жидкости и плода примерно на 6 л (Waltmen, Iniguez, 1972). Это приводит к относительному снижению концентрации этилового спирта, конечно, при условии приема алкогольных напитков в одних и тех же количествах. Так как действие этилового спирта определяется концентрацией его в крови, других жидкостях и органах, то наиболее тяжелые последствия от его потребления будут происходить в ранний период беременности. В это время концентрация этилового спирта в организме будет максимальной. Затем по мере увеличения сроков беременности она не достигает столь высоких уровней, поэтому последствия будут менее значительными. Однако из этого не следует делать вывод, что прием алкогольных напитков недопустим лишь в ранние сроки беременности. Довольно тяжелые последствия могут наблюдаться и позже, даже при родах.

В связи с торможением всасывания этилового спирта и увеличением объема распределения его у беременных женщин развивается своеобразная, незначительно выраженная устойчивость. Однако этого достаточно, чтобы у женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, во время беременности увеличилась потребность в приеме алкогольных напитков (Hinckers, 1978).

При беременности скорость удаления этилового спирта из крови (Abel, 1979) и активность АДГ (Petersen и соавт., 1977) не изменяются. Лишь во время кормления

грудью этот процесс нарастает (Abel и соавт., 1977; Greizerstein, Abel, 1980). Этиловый спирт с кровью беременной достигает плаценты, легко проникает через ее мембраны, затем попадает в кровь сосудов пуповины, которые обеспечивают доставку кислорода, питательных и других веществ к развивающемуся организму.

Прежнее представление о том, что плацента непроницаема для всех или почти всех химических веществ оставлено как не соответствующее истине. Эмбрион и плод не защищены от воздействия ионизирующей радиации, некоторых других физических факторов, а также химических агентов, в том числе этилового спирта, многих лекарственных веществ, промышленных ядов и др.

О проницаемости плаценты для химических веществ, включая этиловый спирт, свидетельствуют нередко встречающиеся случаи гибели оплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов, рождение мертвых детей, нередко с теми или иными пороками развития, или живых новорожденных с уродствами, слабых, с малой массой тела и не соответствующей срокам беременности длиной тела. Этиловый спирт, как и другие вещества, отличающиеся хорошей растворимостью в воде и жирах (обладающие высокой липоидотропностью), проходят через плаценту довольно свободно, путем диффузии. Определенное значение имеет также концентрация этилового спирта в крови беременной: чем она выше, тем быстрее этиловый спирт проникает через плаценту.

Интенсивность перехода химических веществ через плаценту определяется также состоянием обменной поверхности самой плаценты, ее величиной и толщиной, интенсивностью кровообращения по обе стороны, степенью доставки кислорода к плаценте, характером сопутствующих заболеваний. Многие из этих факторов не препятствуют легкому проникновению этилового спирта. Мало того, под влиянием микробных токсинов, аллергенов, окиси углерода, этилового спирта барьерная функция плаценты нарушается. Она становится более проницаемой для химических веществ, в том числе и для этилового спирта. Проницаемость плаценты возрастает также при тяжелом токсикозе беременных, хронической недостаточности кровообращения, некоторых заболеваниях желез внутренней секреции и других органов.

Проницаемость плаценты для этилового спирта возрастает по мере приближения родов. Введение его беременным овцам в предродовой период приводит к весьма быстрому обнаружению его в крови плода, выраженной

реакции со стороны сердца в виде тахикардии (Cumming и соавт., 1984). В свою очередь введение этилового спирта женщинам в вену во время родов приводит к появлению его в крови сосудов пуповины уже в течение первой минуты.

В эксперименте установлено, что после введения животным в желудок раствора этилового спирта он вскоре обнаруживается в крови и органах плода. Причем здесь создается такая же высокая концентрация его, как в крови и органах беременных самок. Если в родах этиловый спирт вводят беременным женщинам с лечебной целью, уровни его в крови женщин и детей при рождении будут одинаковыми или близкими. Приводим пример.

Женщина 44 лет с беременностью 8 мес постоянно злоупотребляла алкогольными напитками, после очередного приема которых умерла. У нее в крови концентрация этилового спирта составляла 3,62 мг/мл, в моче — 4,29 мг/мл. Содержание его в органах и жидкостях плода также было высоким: в крови — 3,86 мг/мл, моче — 3,33 мг/мл спинномозговой жидкости — 4,26 мг/мл, головном мозге — 3,33, печени — 2,44, селезенке — 2,88, почках — 2,58 мг/мл. В плаценте этой женщины этиловый спирт обнаружен в количестве 2,29 мг/мл, околоплодных водах — 4,22 мг/мл.

По данным Wachnik и соавторов (1977), концентрация этилового спирта в амниотической жидкости составляет 18—23 % от уровня в крови и становится максимальной через 60 мин после внутривенного введения. Амниотическую жидкость рассматривают в качестве депо этилового спирта ибо элиминация из нее происходит в 1,4 раза медленнее, чем из крови плода (Philip и соавт., 1982).

После приема внутрь этилового спирта по 0,3 г/кг в виде 15 % раствора у женщин на 12—18-й неделях беременности концентрация его в крови достигает максимального уровня ($0,48 \pm 0,18$) мг/мл в течение 15—60 мин, тогда как в амниотической жидкости уровня ($0,23 \pm 0,08$) мг/мл через 1,5—2,5 ч. Скорость элиминации этилового спирта из этой жидкости в 2 раза меньше — ($0,08 \pm 0,03$) мг/мл·ч, чем из крови беременных женщин — ($0,15 \pm 0,01$) мг/мл·ч. В связи с этим через 3,5 ч после приема этилового спирта содержание его в амниотической жидкости — ($0,15 \pm 0,06$) мг/мл обычно превышает уровень в крови — ($0,01 \pm 0,001$) мг/мл (Y. F. Brien и соавт., 1983).

Следовательно, все органы плода доступны воздействию этилового спирта. Причем в различных органах, крови и других жидкостях плода он может накапливаться в значительных концентрациях, что определяется количеством принятого алкогольного напитка и концентрацией в нем этилового спирта.

Ацетальдегид у здоровых беременных женщин не достигает плода, ибо энергично метаболизируется в плаценте (Kesaniemi, Sippel, 1975). При хроническом алкоголизме уровень этого метаболита в крови может превышать 40 мкМ в связи с торможением активности АльДГ и повреждения митохондрий печени (Cederbaum и соавт., 1974; Korsten и соавт., 1975). При такой высокой концентрации ацетальдегида у больных хроническим алкоголизмом происходит усиленное высвобождение катехоламинов, которые могут вызывать гипоксию и повышение проницаемости плацентарного барьера для многих веществ, в том числе для самого ацетальдегида (А. М. Скосырева, 1982). Y. F. Brien и соавторы (1983) обнаружили ацетальдегид в крови лишь у 4 из 6 беременных женщин, принявших внутрь этиловый спирт. Максимум содержания его — $(0,64 \pm \pm 0,32)$ мкг/мл совпадал с пиком уровня этилового спирта в крови. В амниотической жидкости ацетальдегид обнаружен только у одной женщины, составив 0,93 мкг/мл, что выше, чем в крови (0,60 мкг/мл).

Процесс внутриутробного образования и становления механизмов, обеспечивающих обезвреживание различных химических веществ, происходит очень медленно. Поэтому у новорожденных детей метаболизм этилового спирта и других чужеродных соединений происходит менее интенсивно, чем у детей более старших возрастных групп, а тем более взрослых людей. Результаты многочисленных исследований показали, что у млекопитающих в эмбриональный и плодный периоды метаболизм чужеродных веществ либо не происходит, либо находится на очень низком уровне (Graft и соавт., 1969; Klinger, 1969). Например, в надосадочной фракции центрифугата гомогенатов печени эмбрионов и новорожденных такой продукт метаболизма амидопирина, как 4-аминофенозан, не обнаруживается (Klinger, 1971). Pelkonen и соавторы (1973) провели определение активности ряда ферментов и содержания важнейших факторов, участвующих в метаболизме чужеродных веществ в печени здоровых взрослых людей, эмбрионов и плодов, извлеченных при 9—22-недельном аборте. Если средние показатели у взрослых людей принять за 100 %, то для эмбрионов (плодов) они выражаются следующими величинами: активность бензпиренгидроксилазы — 2,4 %, анилингидроксилазы — 27,8, аминодеметилазы — 32,0, гексобарбиталоксидазы — 36,1, НАДФ·Н₂-цитохром-с-редуктазы — 49,2; содержание цитохрома Р-450 — 27,2, микросомальных белков — 74,3, микросом. — 66,6 %.

Низкий уровень метаболизма чужеродных веществ в печени плодов людей и животных объясняется ее незрелостью. Этот орган у плодов имеет относительно большой вес, но печеночная ткань долгое время остается мало дифференцированной. В гепатоцитах содержится небольшое количество эндоплазматической сети и рибосом, то есть тех органелл, в которых синтезируются белки, ферменты и другие вещества, обеспечивающие процесс метаболизма чужеродных веществ. Тормозят развитие и созревание структурных элементов печени специальные вещества, названные репрессорами. Поступают они в организм эмбрионов и плодов из крови беременных женщин. Не исключена возможность образования некоторого количества репрессоров и в печени эмбрионов и плодов.

Образование репрессоров, сдерживающих раннее развитие механизмов метаболизма чужеродных веществ, имеет большой биологический смысл. Дело в том, что многие чужеродные вещества обладают липоидотропными свойствами, легко проникают через плаценту и достигают эмбриона и плода. Здесь они накапливаются в органах, тканях и жидкостях до тех пор, пока не уравнивается концентрация их в крови по обе стороны плаценты, то есть в крови беременной женщины и плода. По мере падения концентрации чужеродного вещества в крови беременной женщины в связи с распадом его в печени и выведением почками и другими органами развивается противоположный процесс. Начинается переход чужеродного вещества через плаценту из крови плода в кровь матери. В результате содержание этого вещества в организме плода снижается вплоть до полного исчезновения.

Если бы в период внутриутробного развития рано «созревал» механизм метаболизма чужеродных веществ, то плод потерял бы возможность освободиться от метаболитов. Последние, как известно, не обладают липоидотропностью, а отличаются высокой водорастворимостью. Вещества, не имеющие липоидотропности, лишаются возможности проникать через плаценту. Они через почки плода могут выделяться лишь в амниотическую жидкость.

После родов действие репрессоров прогрессивно падает, а интенсивность метаболизма чужеродных веществ нарастает в связи с образованием соответствующих ферментов и кофакторов. В экспериментальных условиях этот процесс можно затормозить, например, путем введения животным экстрактов, полученных из печени плодов, новорожденных или животных в возрасте до 5 сут. Понятно, что эти экстракты содержат репрессоры ферментов, мета-

болизирующих спирты, лекарственные и другие чужеродные вещества.

Как и у взрослых, этиловый спирт распределяется в органах и жидкостях эмбрионов и плодов в соответствии с содержанием воды. В значительных количествах он накапливается и в печени. Тем не менее гидроксилирование этилового спирта у плодов либо вовсе не происходит, либо осуществляется на очень низком уровне. Pikkariinen (1971) не наблюдал признаков метаболизма этилового спирта в печени, взятой у погибших плодов. Обработка соевым раствором, содержащим спирт в концентрации 0,5 мМ, не приводит к появлению ацетальдегида в оттекающей от печени жидкости. По-видимому, лишь у зрелых плодов, тем более накануне родов, происходит окисление этилового спирта, хотя и слабо.

На низком уровне осуществляется метаболизм этилового спирта и у новорожденных, особенно недоношенных детей. Wagner и соавторы (1970) определяли скорость выведения этилового спирта из крови 6 здоровых недоношенных новорожденных массой 2000—2500 г через 23—53 ч после рождения. После введения им по показаниям в вену 0,4—0,95 г/кг массы тела 10 % раствора этилового спирта, лишь у одного ребенка выведение его было высоким. Оно составляло 11 мг на 100 мл крови в 1 ч или 110 мг/кг массы тела в 1 ч. У остальных 5 детей выведение этилового спирта не превышало 7,4 мг на 100 мл крови в час или 77 мг/кг массы тела в 1 ч, то есть было замедленным. Близкие результаты получены в наблюдении за двумя недоношенными близнецами-мальчиками, родившимися на 32-й неделе беременности с массой тела соответственно 1100 и 1940 г. Скорость выведения у них этилового спирта составила 8 и 7 мг на 100 мл крови в 1 ч, тогда как у их матери — 14 мг на 100 мл крови в 1 ч (Seppälä и соавт., 1971).

Низкая интенсивность окисления этилового спирта у плодов и отсутствие таковой у эмбрионов объясняется незрелостью тех систем, которые должны осуществлять этот процесс. В первую очередь это касается алкогольдегидрогеназной активности печени. Исследованиями Pikkariinen и Raiha (1976) показано, что у 10-недельных плодов активность АДГ не превышает 3—4 % от активности у взрослых людей. С возрастом плода эта активность очень медленно нарастает и к моменту рождения достигает 10—15 %. Очень медленно повышается активность печеночной АДГ и после рождения. Лишь в возрасте более 5 лет каталитическая активность этого фермента

достигает уровня взрослых людей. По-видимому, это в значительной мере обусловлено неодновременным созреванием отдельных изоферментов АДГ. Электрофоретическая разгонка на крахмальном геле надосадочной жидкости гомогенатов печени, в которой находится АДГ, дает различные результаты. У взрослых часто определяется 4 изоферментных полосы, у новорожденных детей — 3, у эмбрионов на 2-м месяце беременности — 1.

По данным Е. Mezey (1974), с увеличением возраста плода от 10 до 20 нед активность печеночной АДГ увеличивается с 0,1 до 0,57 мкМ на 1 мг белка в 1 ч против $(2,1 \pm 0,3)$ мкМ у взрослых. Активность ферментов микросомальной этанол-окисляющей системы и каталазы в течение этого времени практически не меняется. Цитохром Р-450 в печени начинает определяться лишь с 13-й недели внутриутробного развития. Содержание его к 20-й неделе увеличивается в среднем с 0,06 до 0,43 мкМ на 1 мг белка.

У плодов крыс активность АДГ начинает определяться лишь на 18-й день, то есть за 3—4 дня до рождения (Raiha и соавт., 1967; Yavorsky, Menschlichen, 1980). При рождении она не превышает 25 % активности у взрослых животных (Raiha и соавт., 1967). У плодов происходит на низком уровне и 2-й этап метаболизма этилового спирта, то есть окисление ацетальдегида до ацетата. АльДГ обнаруживается у плода уже на 10—16-й неделях внутриутробного развития (Sippel, Kesaniemi, 1975). Однако активность этого фермента вплоть до рождения остается низкой. Доказано, что ацетальдегидокисляющая активность печени плодов людей не превышает $1/10$ — $1/5$ взрослых лиц (Pikkoainen, 1971). Конечно, такая активность фермента не в состоянии обеспечить превращение всего поступающего с кровью ацетальдегида до нетоксичного ацетата. Поэтому ацетальдегид может длительное время находиться в крови и органах плода.

Освобождение последнего от ацетальдегида возможно лишь тогда, когда уровень его в крови беременной женщины будет ниже, чем в крови плода. Только при таком условии возможно выведение ацетальдегида путем прямой диффузии.

Метаболические эффекты этилового спирта. Ведущим моментом, определяющим биологическое (преимущественно токсическое) действие этилового спирта, является его мембранотропная активность, образование ацетальдегида, а также так называемые метаболические эффекты, обусловленные истощением пула окисленного НАД и др.

Первичным биологическим эффектом этилового спирта является действие его на мембраны. Это действие неспецифично и определяется полярным и неполярным взаимодействием его с мембранами из-за наличия сильных водородных связей, образующихся в результате поляризации оксигрупп (А. Е. Успенский, 1984). Такое взаимодействие удерживает этиловый спирт в водной фазе. Растворяясь в воде и частично в мембранных липидах, он вызывает разжижение (флюидизацию) мембран. При длительном воздействии этиловым спиртом увеличивается содержание холестерина в мембранах, меняется структура фосфолипидного слоя, разжижение мембран сменяется их ригидностью. Кроме того, нарушается трансмембранный перенос ионов кальция, снижается возбудимость мембран (Sun, Sun, 1985; Taraschi, Rubin, 1985).

Указанные выше механизмы биотрансформации этилового спирта приводят к образованию токсичного ацетальдегида, а также к накоплению восстановленной формы НАД, естественно, за счет снижения содержания окисленной. Ацетальдегид в связи с высокой реакционной способностью своей карбонильной группы не может находиться в биологических средах в свободном виде. Он взаимодействует со многими биологически активными веществами, например, с катехоламинами и индоламинами.

Увеличение соотношения НАДН/НАД сопряжено с резким торможением любых реакций, осуществляющихся в организме с участием НАД как кофактора, в том числе реакций по метаболизму триглицеридов, жирных кислот, стероидных гормонов и др. Развиваются метаболические эффекты этилового спирта. Основными из них являются: увеличение потребления кислорода тканями, нарушение обмена веществ, жировое перерождение печени, снижение содержания Mg, Ca и P в крови, кетоацидоз, снижение активности цикла Кребса, увеличение образования молочной и дельта-аминолевулиновой кислот, повышение содержания порфибилиногена и триглицеридов в плазме крови, сдвиги в метаболизме катехоламинов и индоламинов, ускорение кругооборота норадреналина и замедление дофамина и др. (Ellingboe, Mendelson, 1982; Mezey, 1985).

Механизм метаболических нарушений при острой алкогольной интоксикации связывают с развитием стресса и выбросом в кровь АКТГ, глюкокортикоидов и адреналина (В. И. Шишов, 1972). При длительном злоупотреблении алкогольными напитками на первый план выступает прямое действие этилового спирта на обмен белков, жиров и углеводов (Dippe, 1978).

У людей после приема алкогольных напитков в течение ближайших часов развивается гипергликемия, сменяющаяся продолжительной гипогликемией (Searle и соавт., 1974; Badawy, 1977). Степень гипогликемии находится в прямой зависимости от количества принятого этилового спирта и времени, прошедшего с момента приема. Низкий уровень сахара крови может привести к отеку мозга, что особенно опасно у детей. Это осложнение предупреждается назначением глюкозы, маннита и гидрокортизона (Dirpe, 1978). Алкогольная гипергликемия обусловлена интенсивным гликогенолизом в результате выделения адреналина и глюкокортикоидов при интоксикационном стрессе. Эти гормоны активируют фосфорилазу и глюкозо-6-фосфатазу в печени, способствуют поступлению глюкозы из гепатоцитов в кровь (Winston, Ritz, 1979; Shop и соавт., 1980). Значительное усиление гликогенолиза вызывает и образующийся в результате окисления этилового спирта ацетальдегид. Одновременно происходит торможение секреции инсулина поджелудочной железой и снижение чувствительности тканевых рецепторов к этому гормону (Megyesi и соавт., 1982; Rifkin и соавт., 1983). Механизм такого действия этилового спирта в β -клетки объясняют торможением синтеза цАМФ и повреждением микротрубочек (Molinari и соавт., 1977). Кроме того, задержка инактивации альдостерона вследствие алкогольного поражения печени сопровождается потерей организмом калия и устранением его стимулирующего влияния на секрецию инсулина.

В последние годы установлено, что ведущим фактором в действии этилового спирта на метаболизм углеводов является угнетение гликонеогенеза, то есть образования глюкозы из неуглеводных источников — лактата, пирувата, аминокислот (рис. 7). Генерация НАДН в процессе окисления этилового спирта приводит к снижению соотношения пируват/лактат более чем в 5 раз, в основном за счет уменьшения количества пирувата. Вследствие этого замедляется синтез оксалоацетата — ключевого субстрата гликонеогенеза — из лактата (Hollstedt и соавт., 1980). Кроме того, этиловый спирт инактивирует триптофан-пируролазу — основной фермент кинуренинового пути обмена триптофана. В реакциях этого цикла (рис. 8) образуется хинолинат, который в комплексе с двухвалентным железом обладает свойством угнетать фосфоэнолпируваткиназу, катализирующую продукцию глюкозы через стадию фосфоэнолпирувата (Badawy, 1977).

Значительное угнетение гликогенеза вызывает и ацетальдегид. Установлен четкий параллелизм между степенью торможения гликогенеза из лактата и интенсивностью АДГ-зависимого окисления этилового спирта. Максимальная скорость дегидрирования отмечена при уровне этилового спирта в крови 8 мМ. В этой же концентрации этиловый спирт вызывает устойчивое торможение глико-

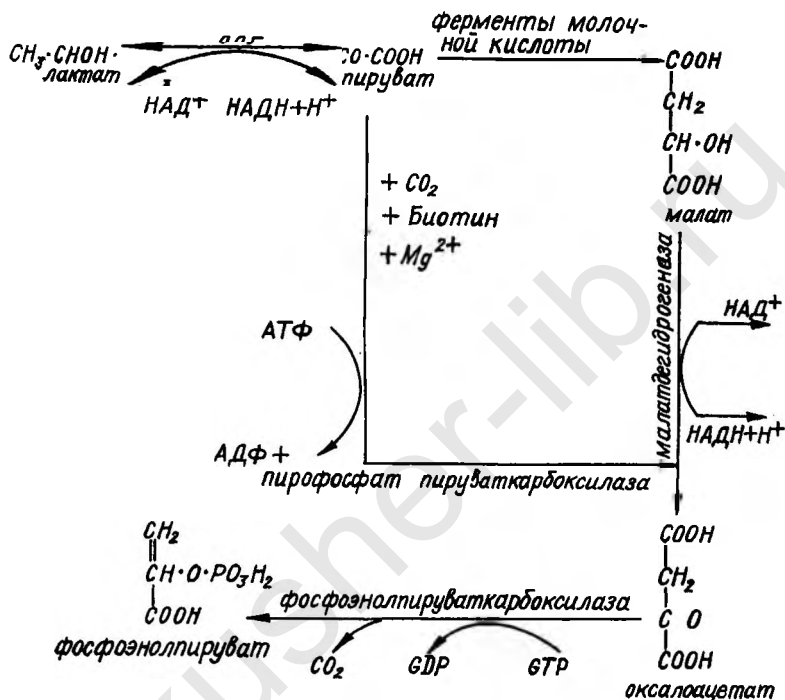


Рис. 7. Схема превращения лактата в фосфоэнолпируват

неогенеза. Увеличение концентрации выше 10 мМ ослабляет как биотрансформацию этилового спирта, так и его депримирующее влияние на образование глюкозы (Bada-wy, 1977).

Этиловый спирт и ацетальдегид задерживают и изменяют направление многих реакций энергетического обмена. Причиной этих нарушений считают смещение соотношения НАДН/НАД в сторону редуцированного коэнзима (Nordmann, 1981; Wartburg, 1981). Не менее важное значение имеет повреждающее действие этилового спирта на субклеточные мембраны с повышением их проницаемости,

торможением активности Na^+ -, K^+ -АТФаз и способности к захвату ионов кальция (Ю. Н. Нуралиев, В. А. Исаева, 1980; Bing, 1982). В печени, сердце и скелетных мышцах крыс этиловый спирт уменьшает напряжение кислорода, активность глутамат- и малатдегидрогеназ, НАДН-цитохром-С-оксидоредуктазы, переключает дыхательную цепь на преимущественное окисление янтарной кислоты, сни-

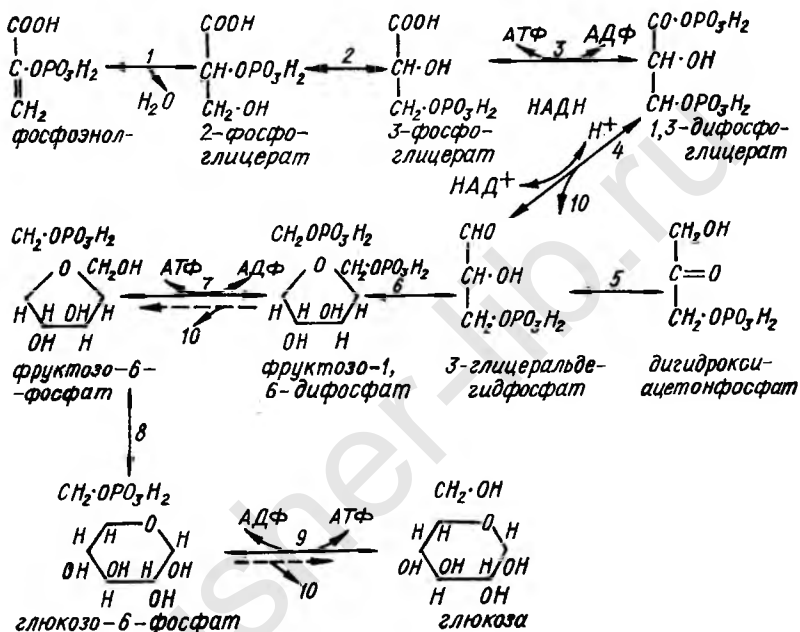


Рис. 8. Схема превращения фосфоэнолпирувата в глюкозу:

1 — эндолаза; 2 — фосфоглицеромутаса; 3 — фосфоглицераткиназа; 4 — 3-фосфоглицеральдегиддегидрогеназа; 5 — триозофосфатаза; 6 — альдолаза; 7 — фосфофруктокиназа; 8 — фосфоглюкоизомераза; 9 — гексокиназа; 10 — пиррофосфат

мая щавелевоуксусное ингибирование сукцинатдегидрогеназы (В. И. Шишов, 1978; Cogazzi и соавт., 1980).

Уже через 1 ч после орального введения крысам этилового спирта или ацетальдегида возникает торможение активности малат- и изоцитратдегидрогеназ, падает количество адениловых нуклеотидов в печени. Через 24 ч торможение активности ферментов цикла Кребса и дефицит АТФ усиливаются. В этот срок ацетальдегид блокирует значительное количество сульфгидрильных групп кофермента А и нарушает его регуляторную функцию (С. В. Мухоморова, 1980; Л. М. Дмитриева, 1980).

При хронической интоксикации сохраняется угнетение дыхательных ферментов на фоне резкой активации цитохром-С-оксидазы, 5'-нуклеотидазы и лактатдегидрогеназы (В. И. Шишов, 1978). Снижается дыхательный контроль митохондрий на сукцинате и нарушается транслокация нуклеотидов из-за недостатка АТФ (Sprach и соавт., 1982). Митохондрии становятся набухшими, хрупкими, деформированными, содержат включения в матриксе, характеризуются повышенной проницаемостью мембран, низким содержанием фосфолипидов (Г. К. Мироджов, М. М. Ладная, 1976; Kiessing, Pilstrom, 1971).

Подавление аэробного энергообразования при алкогольной интоксикации ориентирует метаболизм на аэробные пути. В печени, сердце и почках этиловый спирт резко повышает активность энзимов гликолиза — глюкозофосфатизомеразы и лактатдегидрогеназы, а также гидролитических ферментов фруктозо-1,6-дифосфатазы и кислой фосфатазы. Ацетальдегид оказывает на активность фосфатаз однотипное, но менее выраженное влияние (И. Р. Светенко, 1980). Накопление НАДН вызывает сдвиг окислительно-восстановительного равновесия и гиперпродукцию лактата, глутамата, α -глицерофосфата (Hernandez-Munoz 1978; Nordmann, 1980). Вследствие выброса в кровь недоокисленных метаболитов возникают субкомпенсированный ацидоз и истощение буферных систем (Е. М. Ильина, 1975; В. И. Шишов, 1978).

Метаболические эффекты этилового спирта определяются и у новорожденных. John и соавторы (1983) описали новорожденного с алкогольным синдромом плода, у которого обнаружен молочнокислый ацидоз. Масса его при рождении составила 2770 г, основные биохимические показатели: концентрация глюкозы в крови — 260 мг/л, рН 7,32, рСО₂ 16 мм Нг, содержание бикарбонатов — 8,3 мМ/л. В течение 6 дней после рождения концентрация лактата в крови этого ребенка составляла 7,7 мМ/л, а пирувата — 10 мкМ/л. Так как окисление этилового спирта до ацетальдегида приводит к увеличению стехиометрического соотношения НАДН/НАД, следствием увеличения НАДН являются, по крайней мере, два метаболических нарушения: увеличение содержания лактата и снижение глюконеогенеза.

Метаболизм этилового спирта неадекватно повышает потребность печени в кислороде, в результате чего развивается гипоксия, усиливающаяся от портальной области к центральной вене. В связи с этим возрастает внутридольковый градиент кислорода, а очаги повреждений чаще

локализованы в центрлобулярных отделах (Ghurman и соавт., 1982). Возможно, начальная кратковременная интенсификация аэробных процессов и увеличенная утилизация АТФ необходимы для реокисления НАДН и ускорения превращения этилового спирта при участии АДГ. В механизме этих реакций большую роль играют адреналин и другие гормоны.

Этиловый спирт, нарушая обмен липидов, тем самым вызывает накопление жира в печени — стеатоз. Он проявляется гепатомегалией, жировой инфильтрацией, распадом белков субклеточных структур и гидропической дистрофией гепатоцитов (Вагаопа и соавт., 1975). В паренхиме органа содержание триглицеридов возрастает в 20—25 раз, как и фосфолипидов, холестерина и его эфиров (Lieber и соавт., 1980). Содержание триглицеридов возрастает тем интенсивнее, чем тяжелее алкогольная интоксикация. Поражение прогрессирует по схеме: жировая дистрофия → алкогольный гепатит → цирроз (Е. М. Тареев и соавт., 1978; С. П. Лебедев, 1982).

Жировая дистрофия печени, возникающая на протяжении первых часов после острой интоксикации этилового спирта, является проявлением стресса, ибо дробный прием его не приводит к таким последствиям (Kalant и соавт., 1975). Увеличенный выброс катехоламинов надпочечниками способствует образованию цАМФ, росту активности липопроотеидлипазы и мобилизации неэстерифицированных жирных кислот из жировых депо с последующим отложением триглицеридов в печени (А. Ф. Блюгер и соавт., 1978; Feiglson и соавт., 1961; Dairon, 1981).

При длительном потреблении алкогольных напитков поражение печени возникает в результате прямого действия этилового спирта и ацетальдегида на жировой обмен. Причиной стеатоза считают увеличение синтеза и торможение окисления свободных жирных кислот, интенсивную их эстерификацию с образованием триглицеридов, нарушение формирования липопротеидов и секреции комплексов в кровь (А. Ф. Блюгер и соавт., 1978).

Активация синтеза жирных кислот обусловлена усиленной генерацией НАДН и ацетилкофермента А в процессе биотрансформации этилового спирта (Estler, 1975). Преобразованию в жирные кислоты подвергаются также экзогенные углеводы и ацетат (Johnson и соавт., 1975). Избыточное накопление ацетилкофермента А приводит к повышению продукции кетоновых тел и кетонемии (А. Lefevre и соавт., 1970).

Индукция этиловым спиртом микросомальных фермен-

тов печени усиливает синтез и эстерификацию холестерина (А. Ф. Блюгер и соавт., 1978; Leferve и соавт., 1972). В эксперименте было показано, что образование эстерифицированного холестерина под влиянием этилового спирта возрастает на 140—500 %, свободного — на 34—35 % (Leiber, De Carli, 1964). Холестерин и фосфолипиды участвуют в реализации стабилизирующего эффекта этилового спирта по отношению к плазматическим мембранам, снижают их проницаемость и повышают вязкость (Goldstein, Chin, 1981). Считают, что повышение текучести плазматических мембран печени, индуцированное этиловым спиртом, обусловлено в первую очередь снижением содержания в них холестерина (Yamada, Lieber, 1984).

Образованные в печени жиры становятся компонентами липопротеидов очень низкой плотности. В плазме крови этиловый спирт стимулирует превращение их в липопротеиды низкой и высокой плотности за счет индукции гепаринзависимой липопротеидлипазы (Devenji и соавт., 1980; Екман и соавт., 1981). По данным Н. Г. Халтаева и соавторов (1979), основанным на анализе результатов обследования 515 мужчин, однократный прием этилового спирта при нормолипидемии сопровождается ростом концентрации липопротеидов, холестерина и триглицеридов плазмы. У больных хроническим алкоголизмом в составе липопротеидов низкой плотности увеличено содержание триглицеридов и холестерина, появляется пре- β -липопротеидная фракция (С. А. Курилович и соавт., 1979; Segura-Porta и соавт., 1980). Изменения наиболее выражены у женщин (Varbogiak и соавт., 1980).

Считают, что в развитии таких последствий злоупотребления этиловым спиртом, как гепатит, цирроз печени, кардиомиопатия, функциональные и структурные нарушения в ЦНС, важную роль играют нарушения обмена Ca^{++} из-за повреждения клеточных мембран. Массивное поступление его в клетку на фоне снижения активности Na^+ и K^+ -АТФ-аз приводит к структурно-функциональным сдвигам, вплоть до развития некроза (Bitsch, 1983).

Кроме того, важное значение имеет также интенсификация перекисного окисления липидов. Установлено, что этиловый спирт обладает прооксидантной активностью. После введения 5 мл/кг массы тела 50 % раствора этилового спирта в желудок мышам существенно увеличивается образование диеновых конъюгатов печени вследствие свободнорадикального неферментативного окисления линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот. Содержание гид-

роперекисей с двумя сопряженными двойными связями возрастает соответственно с $(0,5 \pm 0,02)$ до $(0,6 \pm 0,03)$, $(0,6 \pm 0,04)$ и $(1,1 \pm 0,07)$ мэкв спустя 1, 2 и 3 ч (З. Плацер и соавт., 1970). У белых крыс при введении такого же количества этилового спирта содержание малонового диальдегида в гомогенатах печени через сутки повышается почти втрое, а диеновых конъюгатов — в 2 раза. Содержание последних втрое превышает норму в конце 2-х суток и возвращается к исходной величине в течение следующего дня на фоне постепенного снижения уровня малонового диальдегида (Т. Н. Копылова, А. Я. Майоре, 1979).

По данным А. Н. Олейник (1980), однократное введение этилового спирта крысам-самцам (30 мл/кг массы тела 40 % раствора) сопровождается существенным увеличением уровня МДА в крови через сутки. Этот эффект более выражен летом и слабее проявляется весной — увеличение с $(4,0 \pm 1,00)$ до $(7,7 \pm 0,10)$ мМ/л и с $(5,5 \pm 0,40)$ до $(6,7 \pm 0,20)$ мМ/л. Причину различий можно объяснить зависимостью процессов перекисного окисления от биологических ритмов. Они протекают с максимальной интенсивностью весной и осенью (А. Н. Олейник и соавт., 1982). Введение 20 мл/кг массы тела 20 % раствора этилового спирта в двенадцатиперстную кишку сразу после канюлирования общего желчного протока уже через 4—5 ч в 2 раза повышает концентрацию малонового диальдегида в крови без изменений его содержания в печени. Содержание конъюгированных диенов крови возрастает с $(30 \pm 5,0)$ до $(67 \pm 12,0)$ мМ/л через сутки после приема 6 мл/кг массы тела 40 % раствора этилового спирта. В печени этот показатель на 28 % выше фоновой величины и составляет $(0,6 \pm 0,07)$ мМ/г. При длительной алкогольной интоксикации белых крыс (оральное введение 7мл/кг массы тела 15 % раствора этилового спирта в течение 3 мес) перекисное окисление липидов в микросомах печени снижается к 30-м суткам и возрастает через 90 дней.

Косвенным показателем ускоренной генерации супероксидных радикалов (O_2^-) служит активация микросомальной НАДН-оксидазы печени крыс при алкогольном отравлении. В этих случаях компенсаторно увеличивается активность супероксиддисмутазы, способствующей уничтожению свободных радикалов с образованием перекиси водорода и триплетного кислорода. Напротив, ферментативная дисмутация супероксидного аниона приводит к образованию синглетного кислорода, который инициирует свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных

кислот в биомембранах. Перекись водорода длительно сохраняется в гепатоцитах, так как каталаза преимущественно разлагает пероксисомальные перекиси, а глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза мало эффективны из-за истощения запасов глутатиона (Valenzuela, 1980). Максимальное снижение его концентрации в печени совпадает по времени с пиком содержания малонового диальдегида и этилового спирта. По мере элиминации этилового спирта наблюдается нормализация уровня как малонового диальдегида, так и редуцированного глутатиона. Остается неясной причина рассмотренных нарушений. Возможно, усиление перекисного окисления обусловлено не снижением ресурсов глутатиона, а напротив, накоплением в печени метаболитов пероксидации, что приводит к разрушениям глутатиона (Videla и соавт., 1980; Guerri, Grisolia, 1980). По данным Seitz (1984), ацетальдегид тормозит продукцию глутатиона. Anundi и соавторы (1979) считают, что дефицит восстановленного глутатиона, вызванный этиловым спиртом и ксенобиотиками, ведет к стимуляции перекисного окисления мембранных липидов вплоть до лизиса клеток. Повреждения становятся более грубыми при голодании животных, поскольку оно само по себе уменьшает резервы тиоловых компонентов (Videla и соавт., 1980).

Усиление перекисного окисления липидов возникает при хроническом воздействии этилового спирта. У павианов четырехмесячное потребление этого вещества приводит к увеличению содержания диеновых конъюгатов крови и снижению соотношения ненасыщенные жирные кислоты/общие жирные кислоты на фоне неизмененного уровня линолевой кислоты (Gordon и соавт., 1980). Введение этим животным этилового спирта в течение 1—4 лет приводит к еще большему росту концентрации диоконъюгатов и угнетению тиоловых ферментов. Внутривенная инфузия этилового спирта в большей степени продуцирует накопление метаболитов липопероксидации и инактивацию сильфгидрильных групп у павианов, подвергнутых длительной алкоголизации, по сравнению со здоровыми животными. В экспериментах на крысах, получавших этиловый спирт на протяжении 5—6 нед, установлено повышение содержания диеновых конъюгатов митохондриальной и микросомальной фракций печени в сочетании с обеднением фосфолипидов арахидоновой и полиненасыщенными жирными кислотами. Введение этилового спирта в вену значительно активизирует реакцию перекисного окисления, а одновременное назначение метионина нормали-

зует биохимические показатели печени (Shaw и соавт., 1981). Обострение липопероксидации при введении этилового спирта крысам, ранее длительно получавшим это вещество с кормом, наблюдали Т. Н. Копылова, А. Н. Майоре (1979).

Падение уровня редуцированного глутатиона печени при хроническом воздействии этилового спирта выражено не менее отчетливо по сравнению с острым отравлением. После прекращения алкоголизации запасы глутатиона пополняются на протяжении ближайших суток (Gueggi, Grisolia, 1980).

Стимуляция этиловым спиртом систем пероксидации отрицательно влияет на обмен веществ, функцию и структуру клеток. Во-первых, развивается конкуренция за кислород и субстраты между ферментативным и свободнорадикальным неферментативным окислением. Происходит нарушение деления и роста клеток. При электронной микроскопии заметно набухание, склеивание и даже распад митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования, повреждение канальцев эндоплазматической сети. Большую чувствительность этих органоидов к патогенному влиянию этилового спирта объясняют высоким содержанием в их мембранах ненасыщенных жирных кислот и гемопротеидов, катализирующих продукцию перекисей. Перевод сульфгидрильных групп в дисульфидные подавляет активность тиоловых энзимов гликолиза и цикла Кребса. Усиливая распад белков, метаболиты перекисного окисления высвобождают тканевые токсины (гистамин, хиноны), вызывают жировую дистрофию печеночных клеток и гемолиз эритроцитов.

К метаболическим эффектам этилового спирта относят полигиповитаминоз, возникающий вследствие снижения суточного поступления из-за замедления всасывания, а также нарушения метаболизма многих витаминов. Этиловый спирт тормозит всасывание тиамина и уменьшает кишечно-печеночную циркуляцию фолиевой кислоты. Ацетальдегид усиливает распад пиридоксаль-5-фосфата, ибо вытесняет его из связи с белками, вследствие чего он становится более доступным гидролитическому действию основной фосфатазы. Кроме того, этиловый спирт снижает концентрацию витамина А в печени и тормозит превращение его в активный ретинол, нарушает метаболизм витамина D в почках (Mezey, 1985).

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Этиловый спирт оказывает отрицательное действие на функцию половых желез, особенно мужских. В опытах на животных установлено, что длительное потребление этилового спирта приводит к изменению структуры и функции яичек. Масса их уменьшается примерно наполовину, нарушается целостность базальной мембраны семенных канальцев, уменьшаются их диаметр, а также число зародышевых клеток. Большое количество незрелых зародышевых клеток отторгается в семенную жидкость. Многие сперматозоиды не успевают сформироваться и остаются незрелыми. Чаше обнаруживают их аномалии: отсутствие головки, хвостика, ротацию головки (Van Thiel и соавт., 1975; Willis, Anderson, 1980).

По данным Galvao-Teles и соавторов (1983), длительное введение этилового спирта крысам линии Wistar (по 6 г/кг массы тела внутрижелудочно ежедневно) приводит, начиная со 2-го месяца, к уменьшению массы половых желез. Через 6 мес масса их не превышает 30 % от контроля. Происходит прогрессирующее уменьшение высоты сперматогенного эпителия и диаметра семенных канальцев, достигающее к 6 мес 25 % от исходной величины. После 5 мес прекращается сперматогенез, наблюдается картина атрофии канальцев на фоне выраженного отека интерстициальной ткани.

Клиническими признаками патологии мужских половых желез у больных алкоголизмом являются: снижение либидо, импотенция, гинекомастия, уменьшение размеров яичек, предстательной железы и олигозооспермия, стерильность. Частота нарушения половой функции находится в прямой зависимости от степени злоупотребления алкогольными напитками. До периода максимального злоупотребления такие нарушения встречаются примерно у каждого 3-го больного, в период максимального злоупотребления — у 86 %, после прекращения приема алкогольных напитков — у 41 %. При этом вероятность возникновения нарушения половой функции и ее сохранения после прекращения приема алкогольных напитков коррелирует с количеством потреблявшегося этилового спирта. Так, при потреблении менее 0,8 л или более 3,2 л этилового спирта в неделю нарушение эрекции в период максимального злоупотребления наблюдается соответственно у 33 и 71 % больных, а после прекращения приема этилового

спирта — у 11 и 43 %. Восстановление нарушенной функции в более зрелом возрасте происходит быстрее, чем в молодом. В целом у 45 % обследованных отмечается импотенция (Mandell, Miller, 1983).

Считают, что ведущим показателем функционального состояния мужских половых желез является уровень сперматогенеза, определяемый количеством сперматозоидов в эякуляте и их состоянием. У здоровых мужчин количество сперматозоидов в эякуляте подвержено значительным индивидуальным колебаниям (И. М. Порудоминский, 1968). Нормальной оплодотворяющей активностью эякулята считают наличие в 1 мл его от 40 до 600 млн. сперматозоидов с активной подвижностью от 35 до 90 % (М. А. Кунин, 1968; С. А. Коган, 1969; Е. Молнар, 1969; Н. Николаев, Б. Папазов, 1971).

Этиловый спирт тормозит сперматогенез, что проявляется уменьшением количества сперматозоидов в эякуляте. По данным Ф. И. Степухина (1981), при умеренном потреблении алкогольных напитков в течение 1—10 лет число сперматозоидов снижается со $(185,3 \pm 11,8)$ до $(145,3 \pm 10,6)$ млн/мл, а в течение 11—38 лет — до $(66,1 \pm 4,7)$ млн/мл. Активная подвижность сперматозоидов составляет соответственно $(46,9 \pm 2,6)$ и $(42,1 \pm 2,2)$ %. Показателями отрицательного действия этилового спирта на мужские половые железы являются также сдвиги в содержании 17-кетостероидов в суточной моче и активности фосфатаз в крови мужчин. У лиц, употреблявших этиловый спирт редко и умеренно, содержание 17-кетостероидов снижается с $(22,2 \pm 0,97)$ до $(20,0 \pm 0,97)$ мг/сут, систематически и в большом количестве — до $(13,3 \pm 1,22)$ мг/сут. При этом происходит падение активности кислой фосфатазы соответственно на 62,5 и 70,6 %, основной — на 40,7 и 46,6 %.

Б. У. Шалекеновым и Б. У. Джарбусыновым (1981) изучено функциональное состояние мужских половых желез у 143 больных хроническим алкоголизмом и 84 лиц контрольной группы. Отрицательное действие этилового спирта на половые железы выявлено у 68,3 % больных. Причем выраженность нарушений зависела от продолжительности злоупотребления алкогольными напитками. У лиц, начавших употребление алкогольных напитков до 18-летнего возраста и продолжавших его сроком до 10 лет, количество сперматозоидов не превышало 20 млн/мл эякулята против (112 ± 5) млн/мл у здоровых мужчин. У больных, пристрастившихся к алкогольным напиткам после 18 лет и употреблявших их сроком до 10 лет, количество

сперматозоидов было на уровне 62 млн/мл, более 10 лет — 45 млн/мл. Среди этих больных снижение эрекции выявлено у 46, вялая эрекция — у 12, снижение эрекции, вялая эякуляции и отсутствие оргазма — у 18, отсутствие полового влечения — у 17, первичное бесплодие — у 12. У 2 больных с синдромом Клайнфелтера выявлена аспермия, у остальных — олигозооспермия II и III степени.

В наибольшей мере нарушается половая функция у мужчин непосредственно после состояния делирия. У 30 обследованных мужчин в возрасте 29—51 года, ежедневно употреблявших до 200 г этилового спирта в течение последних 5 лет, через 12—14 ч после состояния делирия среднее количество сперматозоидов не превышало 18 млн/мл. У 8 больных была гипоспермия, у 8 — азооспермия, у 29 — патологические изменения в структуре сперматозоидов. Наиболее значительные нарушения сперматогенеза отмечались у больных с явлениями острого алкогольного поражения печени (Seuffedinipur и соавт., 1983).

Этиловый спирт отрицательно влияет на оплодотворяющую активность сперматозоидов, причем в концентрациях, обычно встречающихся при опьянении. Крольчихи, которым непосредственно перед искусственным оплодотворением вводили этиловый спирт в дозах 1,25—1,5 г/кг массы тела, затем повторяли введение через 4 ч после оплодотворения в количестве, обеспечивающем устойчивую концентрацию вещества в крови в пределах 44,1 ммоль/л, оставались стерильными. Если учесть, что при этом процесс овуляции существенно не страдает, то причиной ненаступления беременности следует считать снижение оплодотворяющей активности сперматозоидов (Уоуи и соавт., 1981). К среде, в которой в течение 3—5 ч инкубировали сперматозоиды, добавляли этиловый спирт в количестве, обеспечивающем концентрацию 5,4, 10,9, 21,7, 43,4 и 86,8 ммоль/л. Оплодотворение такими сперматозоидами яйцеклеток хомячка было менее результативным, особенно в случае инкубации их при концентрации этилового спирта 86,8 ммоль/л. Вероятность оплодотворения уменьшалась с 49,6 до 16,7 % (Cash, Rogërs, 1981). Отрицательное действие этилового спирта на оплодотворяющую способность сперматозоидов обратимо. После возвращения их в безалкогольную среду утраченные свойства восстанавливаются.

В отличие от этилового спирта ацетальдегид не влияет на оплодотворяющую активность сперматозоидов. Ингибитор АДГ пиразол предупреждает тормозящее действие этилового спирта на оплодотворяющую способность спер-

матозоидов. Отсюда следует, что этот эффект не является следствием прямого действия этилового спирта на мужские половые клетки. Полагают, что он связан с повышением отношения НАДН/НАД и редокспотенциала, а также вторичным торможением гликолиза, продукты которого необходимы для осуществления акросомной реакции сперматозоидов (Anderson и соавт., 1982).

Развивающийся под влиянием этилового спирта гипонадизм у мужчин является следствием как прямого действия вещества на структурные элементы половых органов, так и нарушения гормональной регуляции их функции. Клиническими обследованиями людей и в опытах на животных установлено, что при острой и хронической алкогольной интоксикации страдает синтез и метаболизм тестостерона, в результате чего содержание его в плазме крови снижается. По данным Eriksson и соавторов (1983), внутривентриальное введение животным этилового спирта в дозе 1,5 г/кг массы тела приводит к уменьшению концентрации этого гормона в плазме крови в 4 раза.

Длительное воздействие этилового спирта у крыс приводит к значительному снижению содержания тестостерона в плазме крови, которое компенсируется увеличением уровня лютеинизирующего гормона. Последний вызывает гиперплазию гландулоцитов яичек, что способствует восстановлению уровня тестостерона на 4—6-м месяцах хронической алкогольной интоксикации (Nauck и соавт., 1983). Увеличение содержания тестостерона в плазме крови возможно и у мужчин, больных алкоголизмом, вследствие увеличения числа тестостеронпродуцирующих гландулоцитов яичек (Galvaо-Teles и соавт., 1983).

Гландулоциты яичек отличаются высокой чувствительностью к этиловому спирту. Об этом свидетельствуют данные, полученные на изолированных половых железах и суспензии изолированных гландулоцитов яичек. Оказалось, что продукция тестостерона в перфузируемых половых железах крыс при введении в перфузат этилового спирта в концентрации 0,5—1,5 г/л уменьшается в среднем с 695 до 456—217 нг/г, а введение ацетальдегида в концентрации 0,3 мкМ — до 184 нг/г (Van Thiel и соавт., 1981). При исследовании суспензии изолированных клеток Лейдига, выделенных из половых желез крыс линии Sprague — Dawley, установлено, что этиловый спирт и ацетальдегид (последний в очень малых концентрациях) ингибируют как цАТФ-стимулируемую, так и гонадотропинстимулируемую продукцию тестостерона (Cicero и соавт., 1983).

Исходя из того, что основным продуцентом тестостерона в организме являются гландулоциты яичек, большинство исследований выполнено в плане выявления механизмов повреждающего действия этилового спирта на эти клетки, в частности, на процесс образования в них тестостерона. Многие исследователи отмечают важную роль метаболических эффектов этилового спирта в ингибировании этого процесса. Как уже подчеркивалось, в процессе метаболизма этилового спирта в цитозоле клеток, в том числе гландулоцитов яичек, происходит увеличение соотношения НАДН/НАД, что приводит к торможению биосинтеза на стадии превращения прегненолона в тестостерон. Этот этап биосинтеза осуществляется НАД-зависимым ферментом 3- β -оксистероидодегидрогеназой (Chiao Yu-Bin, Van Thiel, 1983). Однако Cicero и соавторы (1983) не наблюдали уменьшения содержания НАД в суспензии изолированных гландулоцитов яичек, выделенных из половых желез крыс линии Sphague — Dawley, как и концентрации НАД и НАДН, а также соотношения НАДН/НАД в половых железах крыс после введения им этилового спирта в дозе 2,5 г/кг массы тела.

Некоторые исследователи считают, что ацетальдегид угнетает синтез тестостерона путем ингибирования 17- α -оксипрогестерональдолазы (Chiao Yu-Bin Van Thiel, 1983). По данным Eriksson и соавторов (1983), индуцированное этиловым спиртом нарушение стероидогенеза в половых железах является следствием изменения метаболизма кетоновых тел. По их данным, внутрибрюшинное введение крысам этилового спирта в дозе 1,5 г/кг массы тела приводит к снижению содержания тестостерона в плазме крови в 4 раза и к появлению в крови, печени и тестикулах ацетальдегида в концентрациях соответственно 28, 109 и 4 мкМ/л. Значительно возрастает соотношение лактат/пируват в печени и половых железах. Соотношение 3-оксипируват/ацетоацетат в печени увеличивается, а в половых железах резко снижается. Предварительное введение животным 4-метилпиразола предупреждает накопление в тканях ацетальдегида, как и увеличение отношения лактат/пируват в печени и половых железах, и отношения 3-оксипируват/ацетоацетат в печени, но не влияет на это отношение в половых железах. В опытах с предварительным введением кальция цианомида было показано, что индуцированное введением этилового спирта нарушение содержания тестостерона в половых железах не связано с изменением в них уровня ацетальдегида.

Не исключено также, что, нарушая структуру и функцию митохондрий, этиловый спирт тем самым ограничивает образование предшественников прегненолона, хотя содержание его в гландулоцитах яичек может и не уменьшаться.

Через 2 ч после внутрибрюшинного введения этилового спирта в дозе 1,5 г/кг массы тела у крыс-самцов отмечается резкое (примерно втрое) снижение содержания тестостерона и выраженная тенденция к снижению содержания прогестерона и оксипрогестерона в ткани половых желез. Концентрация прегненолона и андростерона не изменяется. На фоне предварительно введенного 4-метилпиразола происходит значительное снижение содержания всех гормонов за исключением прегненолона (Widerius и соавт., 1982).

По-видимому, определенное значение в прямом действии этилового спирта на функцию гландулоцитов яичек имеет развивающийся при этом дефицит витамина А как следствие конкуренции этилового спирта с ретиналом за АДГ (Van Thiel, Govaler, 1982).

Кроме прямого действия этилового спирта на биосинтез тестостерона в гландулоцитах яичек следует также учитывать, что он нарушает центральную регуляцию синтеза этого гормона и его метаболизм. В частности, установлено, что под влиянием этилового спирта уменьшается связывание гонадотропинов гипофиза с гландулоцитами яичек в связи с уменьшением количества специфических рецепторов на поверхности клеточной мембраны. Так, хроническая интоксикация этиловым спиртом крыс линии Sprague — Dawley в течение 15, 30 и 45 дней приводит к снижению числа рецепторов гонадотропинов соответственно на 30, 35 и 40 %. Наряду с этим происходит снижение содержания гонадотропинов в крови в среднем в 2—3 раза (Gantt Pickens и соавт., 1982). По-видимому, одним из важных факторов, лежащих в основе торможения функции половых желез при хронической интоксикации этиловым спиртом, является нарушение рецепции гонадотропинов.

В опытах *in vitro* показано, что острое воздействие этиловым спиртом активирует рецепторы гонадотропинов, повышая тем самым чувствительность половых желез к регуляторному гормональному стимулу. В результате этого повышается продукция тестостерона. В свою очередь длительное воздействие этиловым спиртом, напротив, приводит к торможению этих рецепторов, что сопряжено с угнетением синтеза тестостерона (Bhalla и соавт., 1983).

Эти данные позволяют объяснить известные клинические наблюдения о стимулирующем действии малых количеств этилового спирта на гормональную функцию половых желез у мужчин, как и стероидозависимое торможение сперматогенеза при длительном злоупотреблении алкогольными напитками.

Этиловый спирт нарушает образование не только половых, но и гипофизарных гормонов. У 8 здоровых добровольцев в течение 48 ч определяли уровни гипофизарных и половых гормонов после приема этилового спирта в дозе 1,75 г/кг массы тела. Выявлено значительное снижение концентрации тестостерона в крови в среднем до 13 нмоль/л через 12 ч, повышение содержания лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов через 24 и 36 ч соответственно до 7,5 и 7 Ед/л. Уровень пролактина 17-оксипрогестерона, дигидроэпиандростерона, андростендиона и гидрокортизона в плазме крови повышался через 4 ч, составив соответственно 580 мЕд/л, 6,5, 60,7 и 620 нмоль/л. В течение всего периода исследования отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола в крови, особенно у испытуемых с наиболее низким содержанием тестостерона. По-видимому, повышение концентрации кортизола в крови свидетельствует о стрессовой реакции на снижение уровня тестостерона (Ylikahri, Valimäki, 1983; Valimäki и соавт., 1984).

Вызываемое этиловым спиртом угнетение синтеза тестостерона связано с торможением активности таких ферментов стероидогенеза, как 5- Δ -5-3 β -дегидрогеназы, 17- β -оксистероидоредуктазы, 3- β -оксистероидодегидрогеназы и др. Этиловый спирт, активируя 5- α -редуктазу и ароматазу печени и других органов, тем самым способствует метаболической трансформации тестостерона в эстрогены, что имеет важное значение в механизме феминизации, наблюдаемой у мужчин, больных алкоголизмом (Chiao Yu-Bin, Van Thiel, 1983).

В течение многих лет у больных хроническим алкоголизмом феминизация ставилась в патогенетическую связь с циррозом печени. В последние годы установлено, что импотенция, бесплодие, атрофия половых желез, гинекомастия, изменения волосяного покрова тела отмечаются и у тех больных алкоголизмом, у которых структура и функция печени не нарушены или нарушены незначительно.

Имеются основания считать, что появление признаков феминизации у мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом, происходит в связи с тем, что, во-первых, при

этом заболевании тормозится синтез тестостерона в половых железах, во-вторых, подавляется выделение из передней доли гипофиза гонадотропных гормонов, регулирующих их функцию, в-третьих, ускоряется метаболизм тестостерона в печени и, в-четвертых, усиливается образование и накопление женских половых гормонов. Эффект действия эстрогенов возрастает даже в случае нормального их уровня в крови из-за гиперчувствительности тканей, в том числе половых желез, к эстрогенам, молекулярной основой которой является увеличение количества специфических для этих гормонов рецепторов (Eagon и соавт., 1983).

Вызываемые этиловым спиртом гипоандрогенность и бесплодие рассматривают в виде двухстадийного синдрома. Первая стадия — это обратимые явления снижения синтеза тестостерона и торможение сперматогенеза вследствие метаболических эффектов самого этилового спирта. Вторая стадия — это завершающий этап длительного потребления алкогольных напитков. Характеризуется необратимыми нарушениями печеночной ткани и ткани половых желез, которые изменяют механизмы биосинтеза и экскреции стероидных гормонов у больных хроническим алкоголизмом, и приводят к необратимому повреждению герминальных клеток половых желез (Van Thiel, Lester, 1974).

Этиловый спирт оказывает влияние и на структурно-функциональную организацию женских половых желез. У женщин, страдающих алкоголизмом, нередко встречаются расстройства менструального цикла — дисменорея, меноррагия и др. По данным Moskovic (1975), среди 321 обследованной женщины дисфункция яичников отмечалась у 61,3 %, гиперменорея — у 18,2 %, олигоменорея — у 30,8 %, аменорея — у 10,6 %. У 8,7% женщин наступил преждевременный климакс. Яичники могут подвергаться жировому перерождению, продуцировать незрелые яйцеклетки (П. Т. Лешинский и соавт., 1979). Женщины, злоупотребляющие алкогольными напитками, реже беременеют и у них труднее сохранить беременность (Wilsnack, 1973).

Нарушения половой функции женщин состоят в увеличении латентного периода оргазма, ослаблении его при острой алкогольной интоксикации. Однако имеются данные о том, что при сильной и средней степени опьянения усиливается сексуальное возбуждение, увеличивается удовольствие от оргазма (Malatesta и соавт., 1982). При тяжелом алкоголизме женщины более вовлечены в сексуальную жизнь, реже пользуются средствами для предупреждения беременности, не стремятся к материнству, не испы-

тывают затруднений в установлении отношений с мужчинами (Zispeg и соавт., 1981).

Под влиянием этилового спирта у женщин в отличие от мужчин в меньшей мере нарушается гормональная регуляция половой функции. В частности, установлено, что в возрасте 20—32 лет на 21—22-й день менструального цикла прием этилового спирта в дозе 1,2 г/кг массы тела существенно не сказывается на содержании эстрогена, эстрадиола, прогестерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, по крайней мере в течение ближайших 20 ч (Ylikahri и соавт., 1982). По-видимому, решающее значение в нарушениях половой функции у женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками, имеют сдвиги в механизме реализации действия указанных гормонов на структурно-функциональную организацию половых желез.

Результаты исследований на животных также свидетельствуют об отрицательном действии этилового спирта на половые железы у самок. Это вещество задерживает половое созревание, нарушает деятельность яичников, регулярность эстрального цикла, оплодотворения, течение беременности (Kueeger и соавт., 1982). Считают, что уровень этилового спирта в крови до 21,7 ммоль/л не оказывает влияния на процесс оплодотворения. При более высоких уровнях нарушается овуляция, что установлено в опытах на кроликах (Saul, 1959), крысах (Kieffer, Ketchel, 1970), мышах (Cranston, 1958). У крыс, получавших этиловый спирт с пищей в течение 7 нед, уменьшалась масса яичников, матки и маточных труб примерно в 4 раза (Van Thiel и соавт., 1978; Во и соавт., 1982). Еще в начале нашего столетия было подмечено, что пары этилового спирта отрицательно влияют на яйценоскость кур. Из многих снесенных яиц не высидиваются цыплята. Систематическое введение этилового спирта в желудок кур в дозе 0,5 мл/кг массы тела приводит к уменьшению яйценоскости примерно втрое.

Введение этилового спирта животным может приводить к прерыванию беременности. Здесь важное значение имеет как степень острой алкогольной интоксикации, так и продолжительность воздействия на беременную особь (Haglar, Shiono, 1980; Webster и соавт., 1980). Прерывание беременности в связи с алкогольной интоксикацией наблюдали у крыс (Abel, Dintcheff, 1970), собак (Ellis, Pick, 1980), обезьян (Altschuler, Shippenberg, 1981). У обезьян спонтанные аборт обычно происходят в первом триместре, когда уровень этилового спирта в крови достигает

47,4 ммоль/л и более. У собак частота абортс резко возрастает в случаях, когда уровень этилового спирта в крови превышает 44,5 ммоль/л.

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ОРГАНИЗМА

Периоды и стадии внутриутробного развития организма. Различные агенты внешней среды во время беременности оказывают влияние одновременно на организм матери и плода. Из них наиболее уязвимым является последний, что определяется многими факторами, в частности, незрелостью защитных механизмов, повышенной проницаемостью сосудов, наличием эмбрионального гемоглобина в эритроцитах и др. Реакция плода на действие химических и других агентов определяется, во-первых, стадией эмбриогенеза, во-вторых, химической структурой и вытекающих из нее свойств веществ — химических, физико-химических, биологических (В. И. Бодяжина и соавт., 1969; А. П. Кирющенков, 1978). Особое значение имеют так называемые критические периоды эмбрионального развития, когда чувствительность эмбриона и плода к чужеродным веществам достигает максимального уровня (П. Г. Светлов, 1960).

Внутриутробное развитие организма состоит из двух последовательных периодов — эмбрионального, или зародышевого, и плодового, или фетального.

Первый период начинается с момента оплодотворения яйцеклетки и продолжается вплоть до завершения основных процессов формирования органов, то есть до конца 2-го — начала 3-го месяца эмбриогенеза. На этом этапе развивающийся организм принято называть эмбрионом или зародышем. Эмбриональный период внутриутробного развития организма включает в себя 3 стадии: преемплантационную, имплантационную, органогенеза и плацентации.

Второй период эмбриогенеза начинается с конца 2-го — начала 3-го месяца внутриутробной жизни организма, теперь уже называемого плодом, и продолжается вплоть до родов.

Как и любые живые организмы, эмбрионы и плоды обладают способностью отвечать определенной реакцией на воздействие агентов внешней среды, в том числе химических. Однако существуют принципиальные различия в реакции эмбриона и плода на неблагоприятные воздействия химических, физических и биологических агентов. Эмбрио-

ны лишены способности реагировать на них процессами, направленными на защиту и восстановление поврежденных частей тела или отдельных органов. Если при этом гибель эмбриона не наступает и развитие его продолжается, то, как правило, у новорожденных детей обнаруживаются различные дефекты. Неблагоприятное воздействие агентов внешней среды на эмбрион, приводящее к торможению его развития или гибели, определяют как эмбриотоксическое. Весьма тяжелыми проявлениями эмбриотоксического воздействия химических и других агентов является возникновение аномалий развития.

Под аномалиями, или пороками, развития принято подразумевать совокупность разнообразных отклонений от нормального строения организма. Они могут возникать как в процессе внутриутробного развития, так и вскоре после рождения ребенка. Наиболее тяжелые пороки развития, отличающиеся резким нарушением форм тела, называют уродствами. Последние часто несовместимы с жизнью. Поэтому многие из таких эмбрионов и плодов погибают на различных стадиях внутриутробного развития или же летальный исход наступает вскоре после рождения. Действие химических веществ на внутриутробное развитие организма, приводящее к развитию уродств, определяют как тератогенное.

В отличие от эмбрионов плоды человека и животных на действие агентов внешней среды реагируют специфическими реакциями защиты и компенсации. Такие реакции близки или идентичны реакциям, наблюдающимся после рождения. Возникающие в плодный период внутриутробного развития нарушения могут постепенно исчезать за счет восстановления и компенсации. Для плодового периода менее характерно появление аномалий развития. В это время действие на плод химических веществ и физических факторов состоит преимущественно в нарушении его общего развития. Менее интенсивный рост и развитие плода проявляется в рождении ребенка с меньшей, чем в норме, массой тела и ростом. Такое действие называют фетотоксическим.

Следовательно, действие химических, физических и биологических факторов на внутриутробное развитие организма в разные сроки беременности проявляется в неодинаковой мере и с неодинаковыми последствиями. Реакция эмбриона и плода в значительной мере определяется стадией развития.

Стадия преемплантационного развития у людей продолжается в течение 7—8 сут. Она начинается с момента

оплодотворения яйцеклетки и заканчивается внедрением бластоцисты в децидуальную оболочку матки. В экспериментах на животных установлено, что на этой стадии эмбрионального развития, несмотря на отсутствие непосредственной связи между делящейся оплодотворенной яйцеклеткой и маткой женщины, некоторые вещества могут оказывать на яйцеклетку соответствующее действие. К таким веществам относят эстрогены, серотонин, простагландины, аминокислоты, ионы, некоторые ксенобиотики. Возможно повреждение зародыша, например, циклофосфаном. Многие яйцеклетки, подвергшиеся воздействию перечисленных химических веществ, погибают в период имплантации и позже. Возможна гибель отдельных клеток зародыша. Такая потеря клеточной массы его может вскоре замещаться здоровыми клетками. В последующем эти зародыши развиваются нормально. В данный период эмбриогенеза отмечается высокий уровень потребления зародышами кислорода. Поэтому гипоксия различного происхождения также приводит к гибели многих из них.

Уже давно общепринятым является суждение о том, что неблагоприятное воздействие агентов внешней среды в преемплантационный период обычно не приводит к развитию уродств. Тем не менее в последние годы высказывается мысль о несостоятельности такого суждения (Spidman, 1976, и др.).

Во время имплантации чувствительность зародышей к любым патогенным воздействиям внешних факторов, в том числе химических, возрастает (1-й критический период). Это, в частности, касается гипогликемизирующих сульфаниламидных препаратов и средств, применяемых для лечения злокачественных новообразований. В результате их действия надежная имплантация становится невозможной, часто происходит гибель зародышей (эмбриотоксическое действие).

Для стадии плацентации и органогенеза, завершающейся у людей к концу 3—4-го месяца внутриутробного развития, характерны высокий уровень обмена веществ и интенсивная дифференцировка органов. На этой стадии наиболее опасным периодом следует считать первые 3—6 нед (2-й критический период). В это время химические агенты могут вызвать гибель эмбриона или развитие уродств вследствие непосредственного воздействия на структурные элементы тех органов, которые в данный момент находятся в состоянии наибольшей активности. Поэтому одно и то же химическое вещество с тератогенными свойствами может вызвать нарушения различных органов,

развитие множественных аномалий. Наиболее опасными сроками органогенеза являются: для нервной системы — 18-й день после оплодотворения, сердца — 17—38-й дни, глаз — 25—38-й, конечностей 25—35-й, половых органов — 36—180-й дни (Trottier, 1975; Reid, 1978).

Множественные уродства возникают при длительном приеме тератогенных веществ, причем в ранние сроки органогенеза. Тератогенный эффект обычно проявляется при действии химических агентов в сравнительно небольших дозах, а эмбриотоксическое действие — лишь в случае выраженной интоксикации организма.

В генезе аномалий развития, в том числе уродств, важную роль играют не только доза и время воздействия токсического вещества на организм беременных, но и генетические особенности. Об этом свидетельствуют результаты опытов на животных. Так, Marks и соавторы (1971) показали, что после введения кортизона в дозе 62,5 мг/кг массы тела на 11—14-й день беременности расщепление верхнего нёба возникает у всех мышей линии A/jax, тогда как у мышей линии CBA — только в 12—20 % случаев. Взаимные пересадки эмбрионов с последующим введением кортизона в тех же дозах приводили к аналогичным результатам, то есть у пересаженных эмбрионов, взятых от мышей линии A/jax, но выращенных в матке мышей линии CBA, частота этой аномалии не снижалась и наоборот.

А. П. Кирющенко (1978) подчеркивает, что наряду с органогенезом плацентацию также можно с полным основанием считать критическим периодом развития. В это время многие химические вещества могут нарушать развитие алантоиса и связанную с этим васкуляризацию хориона. Это может серьезно отразиться на внутриутробном развитии плода — возможны врожденная гипотрофия и даже гибель его.

Плодовый (фетальный) период внутриутробного развития у людей продолжается до 40-й недели беременности, то есть до родов. Особенностью этого периода является снижение чувствительности плода к любым повреждающим факторам внешней среды в связи со становлением и укреплением механизмов адаптации и возникновением способности дифференцированно реагировать на их воздействие. Реакция плода на химические вещества определяется степенью зрелости соответствующих органов и систем, их рецепторов. По мере созревания органов и систем плода химические вещества начинают вызывать специфические эффекты. Кроме того, они могут нарушать адаптационные механизмы, что часто проявляется симптомами внутри-

утробной гипоксии. В последнем триместре беременности чувствительность плода к некоторым веществам, в частности антикоагулянтам, резерпину, антибиотикам и др., прогрессивно нарастает.

В плодный период возможно возникновение лишь аномалий развития наружных половых органов у плода женского пола (ложный мужской гермафродитизм). Эта патология возникает под влиянием андрогенных и гестагенных препаратов. Такое осложнение обусловлено поздним завершением формирования наружных половых органов плода.

Как подчеркивает В. И. Бодяжина (1963), отрицательное действие химических веществ на плод может быть и непрямым. Они, вызывая ряд нейрогуморальных и биохимических сдвигов в организме беременных женщин, тем самым могут изменять кровообращение и функции плаценты, что может неблагоприятно отразиться на развитии плода.

С фармакологической и токсикологической точек зрения самостоятельное значение имеет период, охватывающий последние дни перед родами и первые дни жизни новорожденного. В это время возможно нежелательное воздействие на плод и новорожденного препаратов, вводимых беременной женщине, в том числе этилового спирта, принятого ею непосредственно перед родами или в родах. Такие вещества, поступив к плоду трансплацентарным путем во время родов, могут длительно циркулировать в организме новорожденных.

Эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие этилового спирта. Прием алкогольных напитков во время беременности, а тем более злоупотребление ими, чревато тяжелейшими последствиями для потомства. В многочисленных исследованиях на лабораторных и сельскохозяйственных животных много раз воспроизводились нарушения внутриутробного развития организма, напоминающие проявления алкогольного синдрома плода у человека. К таковым относят: пренатальную гипотрофию, различные аномалии, замедление постнатального развития, нарушение морфогенеза и функций головного мозга и др.

Еще в 1903 г. Hodge в опытах на спаниелях показал, что длительное воздействие на организм этилового спирта приводит к отрицательным последствиям. В опытах на гвинейских свинках этиловый спирт вводили путем вдыхания его паров во время беременности. Потомство таких самок отличалось уменьшенной массой, высокой летальностью в молодом возрасте и низкой плодовитостью в репродуктивный период. Аналогичные результаты были получены в

опытах на кроликах, крысах, мышах и других животных при любом способе введения этилового спирта в организм самок. Воздействие этого вещества на самцов существенно не отражалось на интенсивности внутриутробного роста плода и постнатального развития.

У крольчих, которым вводили в желудок по 3 мл 96 % раствора этилового спирта ежедневно в течение всей беременности, выкидышей и преждевременных родов не было, но на 30-й день беременности количество живых плодов уменьшалось в среднем с 8—11 до 2—10. Сохранившиеся плоды были ослабленными, меньшей длины. Масса их не превышала 20—30 г (30—35 г в контроле), масса мозга — 0,7—1,2 г (1,02—1,39 г). Мозг плодов по внешнему виду соответствовал таковому 15—17-дневных нормально развивающихся эмбрионов. В наибольшей мере недоразвитыми оказались большие полушария и четверохолмия. Нарушения в развитии потомства крольчих отмечались тогда, когда животные получали этиловый спирт с 11-го по 21-й день беременности. В этом случае количество плодов у каждой подопытной самки было больше (в среднем 6—9), а масса их выше (30—45 г). Масса мозга у большинства плодов не уменьшалась. При введении этилового спирта с 21-го по 30-й день беременности количество плодов составляло в среднем 7—10, однако масса мозга — только 0,7—1,4 г (В. Д. Дульнев, 1964).

П. Т. Лещинским (1983) изучено действие этилового спирта на развитие потомства у белых крыс при алкоголизации самцов и самок до спаривания, в период возможного зачатия и во время беременности. Было показано, что отрицательное воздействие этилового спирта на организм беременных животных и эмбриональное развитие потомства в значительной мере определяются временем алкоголизации. В наибольшей мере это воздействие проявляется в случае введения этилового спирта в течение всей беременности. Отмечается значительное отставание в развитии эмбриона, плода и новорожденных крысят, резко нарушается транспорт, капиллярно-тканевая диффузия и утилизация кислорода тканями, запаздывает развитие головного мозга. Кроме того, значительного уровня достигает пред- и постимплантационная смертность, возможно появление множественных кровоизлияний, отечности туловища и конечностей, гипотрофии плодов. Резкие нарушения происходят и в случае введения этилового спирта самцам и самкам в день зачатия: отмечается значительная гибель зародышей в эмбриональной стадии внутриутробного развития, а у выживших — выраженная гипотрофия, нарушение физи-

ческого развития, функции головного мозга. Введение этилового спирта самкам в день зачатия обычно приводит к выраженному нарушению физического развития, самцам — только к нарушению функции головного мозга. Ведущим проявлением алкогольного синдрома плода является замедление внутриутробного роста. У потомства животных, получавших этиловый спирт ежедневно по 6 г/кг массы тела

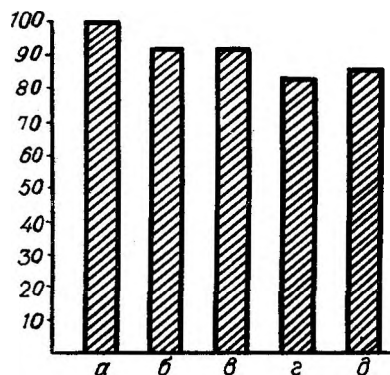


Рис. 9. Влияние этилового спирта при ежедневном введении по 6 г/кг на массу плодов крыс в зависимости от срока беременности:

а — контроль; б — введение на 1-й неделе беременности; в — на 2-й; г — на 3-й; д — введение в течение всей беременности

в течение всей беременности, дефицит массы тела при рождении достигал 25 %. При уменьшении дозы этилового спирта неблагоприятное воздействие было менее выраженным. На различных этапах беременности воздействие этилового спирта проявляется в различной степени. Abel (1984) ежедневно вводил крысам этиловый спирт в течение 1—7-го, 8—14-го, 15—21-го или 1—21-го дней беременности. Минимальный отрицательный эффект был при алкоголизации во время первых двух недель беременности, максимальный — на третьей неделе (рис. 9).

Аналогичные результаты получены в опытах на мышах (Lochry и соавт., 1982). Эти данные подтверждают клинические наблюдения, свидетельствующие об отсутствии уменьшения массы тела новорожденных в тех случаях, когда беременные женщины прекратили или резко ограничили прием алкогольных напитков в третьем триместре (Rosett и соавт., 1978).

Замедление роста организма, начавшееся во время беременности, продолжается в постнатальный период развития. Даже в возрасте 5 мес отмечается дефицит массы тела крысят в том случае, если во время беременности самки получали ежедневно этиловый спирт в больших дозах — около 4—6 г/кг массы тела (Abel, 1984).

Следовательно, снижение массы тела потомства при рождении, как и замедление роста в постнатальный период, является следствием воздействия этилового спирта на плод. Это воздействие определяется степенью алкогольной интоксикации и стадией эмбрионального развития.

Этиловый спирт обладает выраженной тератогенной активностью, что вытекает из результатов следующих опытов. Двум обезьянам, начиная с 30-го дня беременности вплоть до 170-го, 1 раз в неделю вводили в желудок этиловый спирт в дозах соответственно 2,5 и 4,1 г/кг массы тела. У родившихся детенышей обнаружены дефекты костей черепа, особенно в случае введения этилового спирта в большей дозе. Отмечались выраженное удлинение черепа, уменьшение высоты свода, удлинение расстояния между надпереносьем и окончанием носовой кости, уплощение высоты отростков костей основания черепа. У новорожденного от обезьяны, которая получала этиловый спирт в дозе 4,1 г/кг массы тела, дефицит массы мозга достигал 30%. У новорожденного обнаружено истончение коры большого мозга в затылочной области и значительные гидроцефалические изменения (Inoue и соавт., 1985).

Считают, что крысы линии Long — Evang являются весьма приемлемой моделью для изучения тератогенного действия этилового спирта. Введение его в желудок в количестве 0,4 мл/кг массы тела ежедневно, начиная с момента зачатия и по 21-й день беременности, приводит к появлению аномалий глаз, мозга, почек и др. (Mankers и соавт., 1982).

Следовательно, этиловому спирту свойственны эмбриотоксические, даже эмбриолетальные, фетотоксические и тератогенные свойства. Проявление этих свойств в первую очередь определяется стадией внутриутробного развития организма. На стадии предимплантационного развития под влиянием этилового спирта внедрение оплодотворенной яйцеклетки в децидуальную оболочку может не произойти. В связи с этим дальнейшее развитие ее прекращается. Немедленная гибель оплодотворенных яйцеклеток наступает вслед за введением этилового спирта непосредственно в полость матки.

В опытах *in vitro* показано, что этиловый спирт оказывает прямое эмбриотоксическое действие. Развитие оплодотворенной яйцеклетки, находящейся в среде культивирования, то есть вне материнского организма, начинает нарушаться уже при концентрации этилового спирта в среде выращивания 0,1 мг/мл. По мере увеличения содержания этилового спирта в такой среде эмбриотоксический эффект переходит в эмбриолетальный.

Весьма опасен прием алкогольных напитков в 1-й критический период, ибо этиловый спирт отрицательно влияет на имплантацию, в результате чего она может оказаться ненадежной. При этом страдает питание зародыша, что не-

гativamente сказывается на его развитии. Многие из зародышей погибают и рассасываются.

На стадии плацентации и органогенеза проявляются не только эмбриотоксические (эмбриолетальные), но и тератогенные свойства этилового спирта. Нарушая развитие эмбриона на этой стадии, этиловый спирт может затормозить рост его, вызвать гибель или нарушить развитие, в результате чего могут возникнуть множественные аномалии.

Частота и характер аномалий у потомства животных зависят от стадии эмбрионального развития, пути поступления этилового спирта, его количества, продолжительности и степени алкогольной интоксикации. Введение этилового спирта мышам на 7—8-й день беременности вызывает у их потомства аномалии лицевой части головы, сходные с таковыми при алкогольном синдроме плода. Введение этого вещества на 9—10-й день приводит к формированию дефектов конечностей. Тератогенный эффект этилового спирта при внутрибрюшинном введении проявляется в большей мере, чем при внутрижелудочном. При 2-кратном введении одинаковых количеств этилового спирта с интервалом 4 ч количество аномалий у потомства будет больше, чем при введении с интервалом 6 ч (Webster и соавт., 1983).

Десятидневных эмбрионов крыс линии Sprague — Dawley подвергали действию этанола в концентрациях от 80 до 790 мг/100 мл в культуре *in vitro* в течение 2 дней. Оказалось, что, начиная с концентрации 590 мг/100 мл, появляются признаки нарушения развития мозга, а нарушения общего развития — начиная с концентрации 390 мг/100 мл. По мере увеличения концентрации этилового спирта отрицательное действие его на эмбрион нарастает (Priccott, 1982).

По данным И. Р. Барияка и соавторов (1980), эмбриолетальная активность этилового спирта проявляется на пред- и постимплантационных стадиях развития и зависит от его концентрации. Введение крысам линии Wistar в течение беременности этилового спирта в количестве 3,3 г/кг массы тела ежедневно приводит к гибели $(63,0 \pm 3,8) \%$ плодов, 2,47 г/кг — $(57,1 \pm 3,9) \%$, 1,65 г/кг — $(33,3 \pm 3,5) \%$, 0,825 г/кг массы тела — $(21,6 \pm 3,6) \%$. При этом нарушается развитие преимущественно мочеполовой системы. В ранний постнатальный период отмечается отставание в развитии и увеличение гибели крысят. У части из них отстаёт оссификация грудины, метатарзальных и метакarpальных костей. В месячном возрасте у крысят выявляются нарушения биоэлектрической активности головного мозга, увеличение частоты быстролетовых диапазонов на ЭЭГ.

Множественность аномалий развития, индуцированных этиловым спиртом, объясняется длительностью приема алкогольных напитков во время беременности и, следовательно, длительностью воздействия вещества на развивающийся эмбрион. На этой стадии эмбрионального развития гибель зародыша чаще всего является следствием тяжелой интоксикации этиловым спиртом, реже — следствием тяжелых уродств. В свою очередь тератогенное действие этилового спирта может проявиться и при умеренном его потреблении, когда концентрация вещества в тканях эмбриона не достигает высокого уровня. А. М. Скосырева (1982) изучала действие этилового спирта и ацетальдегида на модели культивирования 342 эмбрионов крыс. Автором установлено, что при концентрации этилового спирта 0,5 мг/мл и больше наблюдается эмбриотоксическое действие. По мере увеличения концентрации выраженность этого эффекта нарастает. При концентрации этилового спирта 5 мг/мл наступает гибель всех соматических клеток эмбриона. Тетратогенное и эмбриотоксическое действие ацетальдегида отмечается при концентрации 0,01 мг/мл. При повышении концентрации ацетальдегида до 0,05 мг/мл количество эмбрионов с признаками угнетения развития вплоть до их гибели увеличивается.

Наряду с прямым влиянием на клеточные элементы эмбриона этиловый спирт и ацетальдегид оказывают повреждающее действие на плаценту. Нарушается микроциркуляция, появляются дистрофические изменения, страдает васкуляризация, особенно хориона, что приводит к отрицательному кислородному балансу и плацентарной гипоксии плода. М. Л. Тараховский (1982) предложил выделить плацентарную гипоксию как синдромологическую форму кислородной недостаточности плода. О наличии такой гипоксии свидетельствует изменение активности ряда ферментов, в частности, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы. Снижение активности последнего фермента, видимо, обусловлено токсическим действием этилового спирта на структурную организацию митохондрий синцитиотрофобласта и лабиринтного отдела плаценты.

Этиловый спирт нарушает не только утилизацию кислорода, но и проникновение через плаценту необходимых для зародыша веществ, в частности, Na-зависимый транспорт аминокислот. Крысам линии Sprague — Dawley этиловый спирт вводили в желудок однократно по 4 г/кг массы тела на 20-й день беременности или длительно в течение 30 дней до наступления беременности и во время беременности. Оказалось, что уже через 2 ч после одно-

кратного введения этилового спирта наступает снижение захвата ворсинками плаценты радиоактивных циклолейцина и аланина в среднем на 29 %. При хронической интоксикации этиловым спиртом захват α -аминоизомасляной кислоты уменьшается на 38 %, аланина — на 35, лейцина — на 25, циклолейцина — на 48, лизина — на 34 %. Инкубация кусочков плаценты интактных животных с этиловым спиртом в концентрации 2 мг/мл в течение 2 ч также приводит к торможению захвата аминокислот, в частности, циклолейцина — на 31 %, α -аминоизомасляной кислоты — на 24 % (Henderson и соавт., 1982).

По мере роста и дифференциации органов и систем, фетотоксическое действие этилового спирта на плод становится все более специфичным. На первый план выступает нарушение адаптационных механизмов, что проявляется в виде внутриутробной гипоксии. В последнем триместре беременности чувствительность плода к этиловому спирту прогрессивно нарастает. В плодный период тератогенное действие этого вещества не проявляется.

Частым следствием эмбриотоксического и фетотоксического действия этилового спирта являются самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, осложнения родов.

Пренатальное воздействие этилового спирта в значительной мере отражается на структуре и функциях многих органов и систем плода и новорожденного, особенно головного мозга, кровотока, печени и др.

Головной мозг отличается весьма высокой чувствительностью к этиловому спирту, которая проявляется в значительных морфологических и функциональных нарушениях. Функциональные нарушения головного мозга при пренатальном воздействии этилового спирта выражаются в снижении способности животных к обучению по различным тестам, ослаблении рефлекса подтягивания и удержания с помощью задних лапок, торможении спонтанной двигательной активности. Замедляется также процесс переделки положительного рефлекса в отрицательный, увеличивается выраженность нарушений биопотенциалов в лобной и затылочной областях мозга и др. (Э. Н. Попова и соавт., 1981).

Этиловый спирт задерживает развитие нервных элементов головного мозга. Как следствие алкоголизации беременных гвинейских свинок у их потомства обнаруживаются уплощение извилин коры большого мозга, ее незрелость, повреждение нейронов в отдельных корковых полях и базальных ядрах, отек и расширение кровеносных сосудов, геморрагии (Paraga-Nicholson, Talford, 1957). У новорожденных щенков, подвергшихся воздействию этилового спир-

та в период внутриутробного развития, обнаружено разрежение и повреждение нервных клеток в лобной коре, гиппокампе, грушевидных нейронах мозжечка, мамиллярных телах. В астроцитах отчетливо видно опустошение цитоплазмы, повреждение митохондрий, накопление липофусцина, в нейрочитах — уплотнение или очаговое разрежение цитоплазмы, расширение цистерн эндоплазматической сети, уродливые формы митохондрий, набухание отростков нервных клеток (Majdecki и соавт., 1973; Marciniak и соавт., 1974).

В наибольшей мере страдают нейроны лобной области коры. У подопытных щенков, наряду со зрелыми глиальными клетками, обнаруживают скопления незрелых нейрочитов. Их цитоплазма богата рибосомами и полисомами, цистерны эндоплазматической сети расширены. В нейрочитах встречаются крупные митохондрии и лизосомоподобные тельца; спонмиобласты бедны цитоплазмой, содержат много цитоплазматических органелл, лишены отростков (Majdecki и соавт., 1976). У новорожденных крысят выявлены слабая дифференцировка коры большого мозга, снижение активности ряда ферментов, в частности дыхательных, и неспецифической холинэстеразы. В мозжечке отмечена задержка исчезновения зернистых клеток эмбрионального типа, нарушение структуры грушевидных нейронов, выражающееся в уменьшении величины ядер, замедлении дифференцировки, бедности дендритов органеллами, их незрелости (Nolk и соавт., 1981). Э. Н. Попова и соавторы (1981) выявили нарушение структурной организации сенсомоторной области коры большого мозга у 14- и 21-дневных крысят, рожденных от алкоголизированных самок. Они выражаются в спазме одних и расширении других сосудов, периваскулярном отеке, задержке созревания коры большого мозга, преобладании клеток со светлыми ядрами и темной гомогенной цитоплазмой, увеличении размера профильного поля крупных нейронов слоя V и одновременном уменьшении их ядер. Обнаружены также признаки дистрофии нейронов, незрелые 2—3-ядрышковые клетки и др.

При длительной алкоголизации крыс (в течение 1 мес до беременности, во время беременности и лактации вплоть до прозревания крысят) резкие нарушения обнаруживают не только в сенсомоторной области коры большого мозга, но и в хвостатом ядре. Наряду с задержкой созревания нейронов и межнейронных связей имеются дистрофические изменения, особенно у 3-недельных крысят. Предполагают, что эти нарушения у потомства алкоголизированных

животных в значительной мере определяются гипоксией мозга (Э. Н. Попова, 1984; Abel, 1984).

Даже ингаляционное воздействие паров этилового спирта отрицательно сказывается на развитии головного мозга. Такое воздействие в течение последних двух недель беременности приводит к уменьшению массы мозжечка новорожденных крысят в среднем на 34 %. Число грушевидных нейронов в I и VII долях его уменьшается соответственно на 47 и 45 % (Phillips, Cragg, 1982). Считают, что уменьшение толщины наружного гранулярного слоя мозжечка происходит в связи с повышенной гибелью гранулярных клеток из-за прямого токсического действия этилового спирта или торможения синаптогенеза в условиях постоянной алкогольной интоксикации. Как и в других отделах головного мозга, этиловый спирт нарушает миграцию нервных клеток из наружного гранулярного слоя мозжечка (Borges, Lewis, 1983).

Имеются основания считать, что микроцефалия при алкогольном синдроме плода является следствием, с одной стороны, резкого уменьшения клеточной массы головного мозга, а с другой — множества аномалий.

У людей описаны лишь отдельные случаи аутопсии при алкогольном синдроме плода. Оказалось, что этиловый спирт нарушает развитие многих структур головного мозга. Обычно это грубые нарушения. Встречаются недоразвитие свода больших полушарий, мозжечка и мозолистого тела, гидроцефалия, отсутствие сосудистых сплетений желудочков. Поражение головного мозга и недоразвитие мозжечка сочетаются со значительным расширением спинномозгового канала. Встречаются случаи почти полного отсутствия ткани мозга и костей затылочной части черепа. Нетипичное расположение клеточных слоев в коре больших полушарий головного мозга свидетельствует о нарушении миграции нейронов в период внутриутробного развития.

Считают, что наиболее общим проявлением структурных аномалий головного мозга у больных алкогольным синдромом плода является нарушение нейрональных и глиальных миграционных процессов, особенно в поверхностных слоях мозга.

Весьма ранима и система кроветворения. Ю. Д. Балика и соавторы (1982) вводили этиловый спирт белым крысам ежедневно по 10 мл/кг массы тела внутрижелудочно в течение всей беременности, затем определяли состояние кроветворения у крысят на 5-й день после рождения и позже. Результаты исследования показали, что пренатальное воздействие этилового спирта вызывает нарушение во всех

кроветворных органах и звеньях гемопоэза, которое проявляется в снижении среднего объема эритроцитов и содержания гемоглобина, уменьшении числа ретикулоцитов в периферической крови, снижении числа эритроидных клеток в миелограмме и молодых эритроидных клеток в лиенограмме. Наряду с этим у потомства подопытных животных отмечается торможение гранулоцитопоэза: в периферической крови уменьшается количество нейтрофильных гранулоцитов, что отражается на общем количестве лейкоцитов в периферической крови. В миелограмме и лиенограмме количество клеток гранулоцитарного ряда уменьшается.

Значительные нарушения обнаружены в клеточном составе органов кроветворения — костного мозга, селезенки и печени. В костном мозге на 5-е сутки после рождения отмечается снижение общего количества эритроидных клеток, в том числе молодых форм. Число клеток гранулоцитарного ряда падает на 10-й день после рождения. Существенных сдвигов в содержании лимфоцитарных клеток не отмечено. В селезенке количество молодых эритроцитов, напротив, превышает контрольные показатели при неизменном общем количестве эритроидных клеток. Количество гранулоцитов, как и клеток лимфоцитарного ряда, в этом органе снижено. В печени выявлено увеличение общего числа эритроидных клеток, в том числе молодых форм, по-видимому, вследствие компенсаторной реакции организма на разрушение их в костном мозге, вызванное этиловым спиртом. Эти изменения в системе кроветворения обратимы. Со временем кроветворная функция организма нормализуется.

Участие печени в компенсации нарушений, вызванных этиловым спиртом в других органах, еще не свидетельствует о нечувствительности ее к этому веществу при пренатальном воздействии. Как и у больных алкоголизмом, у плодов беременных свиноматок обнаружены значительные нарушения ультраструктуры гепатоцитов, особенно митохондрий. Они проявляются в увеличении размеров и значительной вариабельности форм этих органелл, дезориентации крист и появлении в матриксе паракристаллических включений. В цитоплазме гепатоцитов содержится большое количество аутофагических вакуолей, содержащих плотный материал, капли жира, миелиновые тельца и остатки митохондриальных крист (Romezt, Matthiessen, 1982).

По данным С. Ю. Козачук и И. Р. Барияка (1982), в зародышевой печени крыс, подвергшихся воздействию 10 %, а тем более 40 % раствора этилового спирта, разви-

вается вакуольная дистрофия гепатоцитов. В случае введения 40 % раствора этилового спирта беременным свинкам такие изменения обнаруживают в подавляющем большинстве клеток печени плодов. Нарушение содержания гликозаминогликанов приводит к повышению проницаемости сосудов и возникновению периваскулярных отеков. Нарушаются трофика и метаболизм гепатоцитов, исчезает гликоген. Этиловый спирт существенно замедляет дифференцировку клеток эритропоэтического ряда. Формирование кровяных островков происходит преимущественно за счет малодифференцированных клеток. Варьируют размеры и форма митохондрий, преобладают в основном «гантелеобразные» метамитохондрии. У части из них обнаруживаются разрушенные кристы, в органеллах определяются мелкодисперсные электронноплотные пылевидные включения. На их фоне местами выявляются небольших размеров, округлой формы просветленные участки, напоминающие небольшие сферические вакуоли. Со стороны эндоплазматической сети отмечаются расширение ее структур, нарушение целостности мембран, появление набухших продолговатых и округлопродолговатых цистерн с темным и светлым матриксом. Уменьшено количество фиксированных рибосом. Количество лизосом невелико. Некоторые из них увеличены, набухшие. Ядра небольшие, округлой формы, со светлым матриксом. Ядерные поры расширены. Обнаруживаются признаки уплотнения ядрышковых компонентов.

В. М. Яворским (1982) показано, что у потомства алкоголизованных животных нарушается белковосинтетическая функция печени. У потомства алкоголизованных в течение 3—4,5 мес самок крыс и неалкоголизованных самцов обнаружено снижение содержания в сыворотке крови α -глобулинов и повышение содержания γ -глобулинов. В случае, если алкоголизации подвергались самцы и самки до и в течение всего периода беременности, выявлено уменьшение содержания общего белка, альбуминов, α_1 -глобулинов и повышение содержания γ -глобулинов. Наряду с этим отмечено повышение уровня холестерина в крови, снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови.

Выявленные нарушения функционального состояния печени у потомства крыс, подвергавшихся до и в течение беременности алкоголизации, по-видимому, обусловлены в какой-то мере сдвигами в функции микросом. Установлено, что в таких условиях на фоне уменьшения массы печени снижается активность НАД-цитохром- v_5 -редуктазы. Содержание цитохромов P- $_{450}$ и v_5 , активность НАДФ-цитохром-с-редуктазы и гемоксигеназы в микросомах печени плодов

остаются на уровне, свойственном интактным животным (Naokata и соавт., 1982).

Следовательно, результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии у этилового спирта резко выраженных эмбриотоксических и тератогенных свойств. Многие стороны отрицательного действия этилового спирта на эмбрион и плод еще не изучены. Тем не менее имеющиеся данные убедительно свидетельствуют об абсолютной несовместимости беременности и приема алкогольных напитков.

Острое воздействие этиловым спиртом на плод во время родов. Прогресс в изучении этого вопроса обусловлен попыткой широкого использования этилового спирта за рубежом с целью профилактики преждевременных родов, а также с целью обезболивания родов и предупреждения разрыва матки в связи со стремительным нарастанием родовой деятельности.

Прием алкогольных напитков или введение в вену раствора этилового спирта в период, охватывающий последние дни, а тем более часы, беременности, может привести к значительному нарушению жизнедеятельности плода и состояния новорожденного. Этиловый спирт, поступивший через плаценту к плоду перед или во время родов, обычно длительно циркулирует в организме родившегося ребенка. Вследствие этого нередко нарушается дыхание, отмечается беспокойство, ощущается запах спиртного в выдыхаемом воздухе. Наряду с этим во время родов возможно резкое угнетение моторной деятельности матки, что сопряжено с опасностью тяжелой асфиксии новорожденного.

Прием алкоголя во время родов даже в небольших количествах, например 30 мл 40 % этилового спирта, может привести к резкой депрессии центральной нервной системы плода, значительному угнетению дыхания новорожденного. В каждом случае приема алкогольных напитков беременной женщиной движения плода приостанавливаются, что объясняется прямым действием этилового спирта на его мозг (Fox и соавт., 1978). После инфузии этилового спирта в вену женщинам во время родов у новорожденных отмечается значительное торможение дыхания, особенно при массе тела до 2000 г. Смертность среди таких новорожденных выше, особенно в случаях рождения детей с массой тела до 1000—1500 г (Zervoudakis и соавт., 1980). Jung и соавторы (1980) описали случай гибели ребенка через 56 ч после рождения. Мать его с целью замедления родов выпила 40 % раствор этилового спирта, затем ей в вену был также введен этиловый спирт. Несмотря на это, насту-

пили роды. Через 5 ч в крови новорожденного уровень этилового спирта составил 153,2 ммоль/л, через 22 ч — 82,7 ммоль/л, через 52 ч — 21,1 ммоль/л; у матери через 6 ч после родов — 102,7 ммоль/л, через 22 ч — 11,7 ммоль/л. У этого новорожденного показатель по шкале Апгар не превышал 2 баллов на 1-й минуте и 3 — на 5-й; лабораторно выявлены признаки острого метаболического ацидоза.

Описаны аналогичные случаи, когда были отмечены нарушения костномозгового кровотока (Lopez, Montoya, 1971).

Подобные результаты получены в опытах на животных. Инфузия этилового спирта беременным обезьянам приводит к падению артериального давления и учащению сердцебиения у плода, ацидозу (Horiguchi и соавт., 1971). Ацидоз, как и падение напряжения кислорода в крови плодов, выявлены у беременных овец после инфузии этилового спирта (Mann и соавт., 1975).

Во время инфузии беременным животным этилового спирта в вену и непосредственно после нее у плодов изменяются данные ЭЭГ, что указывает на нарушение функции ЦНС. Снижаются частота и амплитуда ЭЭГ вплоть до исчезновения (Mann и соавт., 1975). У гвинейских свинок при концентрации этилового спирта в крови 43,4—54,3 ммоль/л нарастает дельта-активность (Bergstrom и соавт., 1967).

Следовательно, острое воздействие этилового спирта на плод во время родов приводит к депрессии ЦНС, асфиксии, ацидозу, падению напряжения кислорода в крови, нарушению костномозгового кровотока у новорожденных и др. Поэтому в случае использования этилового спирта как медикаментозного средства во время родов следует предпринять меры по ограничению возможного отрицательного действия его на плод и новорожденного.

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

О неблагоприятном воздействии этилового спирта на течение беременности известно давно. Тем не менее неблагоприятное действие этилового спирта в ранние сроки беременности у людей изучено недостаточно. Несмотря на наличие точных методов диагностики, создающих возможность установить наличие беременности уже через 10 сут после зачатия, она обычно определяется только через 1,5—

2 мес. Столь запоздалая диагностика исключает точный учет ранних выкидышей. Между тем хорошо известно, что потеря гамет начинается уже с момента овуляции, ибо оплодотворяется лишь $(90 \pm 5) \%$ яйцеклеток, встретившихся со сперматозоидами. Кроме того, примерно 10—15 % уже оплодотворенных яйцеклеток не имплантируется. Считается доказанным, что зачатие у человека лишь в 1 из 3 случаев заканчивается рождением живого ребенка. В какой мере возрастает потеря яйцеклеток и зародышей на ранних стадиях эмбриогенеза под влиянием острой и хронической алкогольной интоксикации, неизвестно. Судя по результатам экспериментов на животных, эта потеря очень большая (Weathersbee, 1980).

Ближайшими последствиями эмбриотоксического действия этилового спирта у беременных женщин являются гибель оплодотворенных яйцеклеток и эмбрионов, задержка роста и развития, нарушение эмбриогенеза, спонтанные выкидыши, мертворождаемость. С. З. Пашенков (1981) отметил, что у женщин, злоупотреблявших алкогольными напитками, из 318 беременностей 189 (около 60 %) закончились индуцированными абортами, 38 (12 %) — спонтанными абортами и мертворождениями. Harlap и Shiono (1980) проанализировали результаты наблюдения за течением беременности у 32 019 женщин. Самопроизвольные аборты были зарегистрированы у 1503 (4,7 %), в том числе в первом триместре — у 714, во втором — у 789. У женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности, частота самопроизвольных абортов в 2 раза выше, чем у непьющих женщин. Частота этого осложнения беременности находилась в прямой зависимости от количества выпивок. Оказалось, что риск прерывания беременности во втором триместре у женщин, принимавших алкогольные напитки нерегулярно, был небольшим. Но он резко возрастал у беременных женщин, употреблявших алкогольные напитки 2 и более раз в день (табл. 2).

Основываясь на анализе результатов клинического обследования 12 тыс. женщин, Sokol и соавторы (1980) утверждают, что среди женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками, самопроизвольные аборты встречаются в 2 раза чаще, чем у непьющих женщин. Kline и соавторы (1980) провели ретроспективный анализ беременности 616 женщин, у которых встречались спонтанные аборты, и 632 женщин, у которых беременность завершилась родами после 28-й недели. Учитывали возраст, общее состояние, этническую и религиозную принадлежность, образование и отношение к приему алкогольных напитков,

Таблица 2. Риск самопроизвольных абортс у женщин, которые во время беременности продолжали прием алкогольных напитков (по Haglar и Shiono, 1980)

Количество приемов алкогольных напитков в день	% от количества наблюдений	Увеличение фактора риска	
		Первый триместр	Второй триместр
1	44,6	1,12	1,03
1—2	2,4	1,15	1,98
3 и более	0,4	1,16	3,53

в том числе во время беременности. Оказалось, что риск спонтанного аборта у женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности, возрастал в 2,62 раза.

О роли этилового спирта в мертворождаемости имеются различные мнения. На основании анализа исходов беременности у 9 тыс. женщин Kaminsky и соавторы (1976) пришли к заключению, что прием этилового спирта во время беремен-

ности может способствовать мертворождаемости. Однако Sokol и соавторы (1980) отрицают это утверждение. По данным Ellis и Pick (1980), у животных имеется прямая коррелятивная зависимость между показателями мертворождаемости и количеством принятого этилового спирта. Так, если у контрольной группы собак мертворождаемость не превышала 7 %, то у собак, которым давали этиловый спирт, этот показатель был значительно выше: при уровне этилового спирта в крови 21,7 ммоль/л — 24 %, 28,2 ммоль/л — 45 %.

Halliday и соавторы (1982) проанализировали течение родов и развитие потомства у 23 женщин, которые во время беременности злоупотребляли алкогольными напитками. Установлено, что 21 (91 %) новорожденный оказался недоношенным по отношению к сроку беременности, 10 новорожденных (44 %) имели внешние признаки алкогольного синдрома плода, 10 (44 %) — различные аномалии внутренних органов (пороки сердца, расщелину неба, гемангиому и др.). Тяжелое течение родов часто приводило к развитию у новорожденных разнообразной перинатальной патологии (асфиксии, гипогликемии, затрудненному кормлению и др.). Двое новорожденных умерли в течение первых 6 мес из-за тяжелых пороков развития. Шестеро из каждых 10 детей, выживших в течение 1 года, отставали в развитии.

Частота нарушений течения беременности и родов коррелирует со степенью алкоголизма женщины. Отмечено, что в случае ежедневного приема этилового спирта до 125 мл выкидыши наступают примерно у 9 % женщин, свыше 125 мл — у 18 %. Мертворождение и выкидыши ча-

ше всего встречаются у женщин, страдающих хроническим алкоголизмом. Среди выживших у таких матерей детей преобладают девочки. Считают, что это происходит в связи с более высокой частотой внутриутробной гибели плодов мужского пола (Masakawa, 1976). По данным Vitèr, Creizel (1982), спонтанные выкидыши у беременных женщин, больных алкоголизмом, составляют 18,8 %, мертворождение — 2,6 %; в контрольной группе соответственно 9,6 и 1,2 %. На основании анализа 13 500 историй родов женщин, во время беременности употребляющих алкогольные напитки, показано, что при приеме ежедневно свыше 400 мл вина отмечается значительно более высокий уровень мертворождаемости, гипотрофии новорожденных и преждевременных родов, чем в случае потребления его в меньших количествах (Kaminsky и соавт., 1981).

П. Т. Лещинским (1983) проведен анализ течения беременности, родов, состояния плодов и новорожденных детей у 607 женщин, употреблявших алкогольные напитки: у 475 — до и в течение всей беременности (1-я группа) и у 132 — в период возможного зачатия (2-я группа). Из данных, содержащихся в табл. 3, следует, что алкогольная интоксикация отрицательно отражается на состоянии как беременной женщины, так и на состоянии плода и новорожденного ребенка. У таких женщин значительно чаще выявляются нарушения менструального цикла, а при наступлении беременности — нарушения ее течения и родов, а также серьезные нарушения состояния плода и новорожденного.

Данные литературы о влиянии алкоголизма мужчин на течение беременности и родов неоднозначны. Г. П. Лихтанский (1975) указывает на нередкие случаи выкидышей у здоровых женщин, мужа которых страдали алкоголизмом. Г. Н. Пивоварова (1972) на основании данных обследования 103 семей, в 101 из которых отцы страдали хроническим алкоголизмом, показала, что тяжелые, длительные роды с наложением щипцов встречаются в 44,8 % случаев, асфиксия — в 23,9 %, гибель плода — в 10 % случаев. Другие авторы (В. Д. Дульнев, 1964; Л. М. Тупикова и соавт., 1975) считают, что алкоголизм мужчин, даже хронический, не отражается на течении беременности и родов. Увеличение числа неблагоприятно протекавших беременностей, самопроизвольных выкидышей, мертворождений, как и осложнений в родах, не наблюдается даже в случае нарастания тяжести хронического алкоголизма отцов. П. В. Вегейн и Л. Лейтнер (1981) убеждены в том, что вопрос о

Таблица 3. Влияние приема алкогольных напитков на течение беременности, родов и состояние плодов и новорожденных (по П. Т. Лещинскому, 1983), (M±m) %

Показатель	У женщин, не употребляющих алкогольные напитки (контроль)	У женщин, употребляющих алкогольные напитки до и в течение беременности	У женщин, употребляющих алкогольные напитки в период возможного зачатия
<i>Со стороны беременной женщины</i>			
Токсикозы I и II половины беременности	4,47±1,29	26,32±2,02	25,0±3,76
Несвоевременное отхождение околоплодных вод	12,00±2,05	36,21±2,20	34,85±4,14
Преждевременные роды	2,04±1,42	22,32±1,91	9,89±1,36
Запоздалые роды	1,60±0,79	26,51±3,80	2,27±1,29
Слабость родовой деятельности	12,00±2,05	19,16±1,80	12,87±2,91
Родоразрешающие операции (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция, извлечение плодов за тазовый конец)	1,60±1,09	8,42±1,27	11,36±2,76
Патологическая кровопотеря	9,60±1,86	16,00±1,68	13,62±2,98
Внутриматочные вмешательства	4,80±1,35	11,16±1,44	12,12±0,24
Травматизм матери	14,00±2,19	35,16±0,10	24,24±3,72
<i>Со стороны плода и новорожденного</i>			
Гипоксия плода (0—6 баллов по шкале Апгар)	1,20±0,68	13,47±1,56	14,39±3,05
Рождение детей с малой массой тела (до 2500 г) и гипотрофичных детей	2,40±0,96	21,90±1,89	29,54±3,97
Потеря массы тела более 100 г	18,07±2,43	50,69±2,40	49,15±4,60
Мумификация и отторжение пуповинного остатка на 5-е сутки и позже	21,69±2,61	62,27±2,33	68,55±4,27
Заблеваемость новорожденных	3,21±1,11	9,95±1,44	9,32±2,67
Частота пороков и аномалий развития	—	8,42±1,27	6,80±2,19
Мертворождаемость	0,40±0,39	9,05±1,31	10,60±2,67
Ранняя неонатальная смертность	0,80±0,56	3,47±0,84	2,27±1,30

роли алкоголизма отцов в патологии беременности и родов подлежит дальнейшему изучению.

Нарушения течения беременности, родов, как и состояния плода и новорожденного ребенка, вызванные воздействием этилового спирта, в значительной мере являются

следствием фетоплацентарной недостаточности. П. Т. Лещинским (1983) изучена морфологическая структура 72 плацент. Первую группу составили плаценты женщин, употреблявших алкогольные напитки до и на всем протяжении беременности; вторую — плаценты женщин, употреблявших алкогольные напитки в период предполагаемого зачатия; третью — плаценты женщин, злоупотреблявших алкоголем, беременность у которых осложнялась поздним токсикозом; четвертую — плаценты женщин, у которых родились дети с алкогольным синдромом плода; пятую — плаценты женщин, которые за 0,5—2 года до беременности прекратили употребление спиртных напитков; шестую — плаценты женщин, которые не употребляли алкогольные напитки ни до, ни во время беременности (контроль). Оказалось, что злоупотребление алкогольными напитками приводит к многосторонним нарушениям плаценты. Снижается масса ее, уменьшается плодно-плацентарный коэффициент, происходит неравномерное кровенаполнение котиледонов, величина которых имеет множественные отклонения от нормы, появляются очаги белого инфаркта и межворсинчатые тромбы. Обнаруживаются морфологические изменения в различных отделах материнской и плодной части плаценты в виде дистрофии клеточных элементов децидуальной оболочки, синтициального покрова ворсинок. Нарушаются васкуляризация, формирование ангиоматозных и бессосудистых ворсин. Они становятся полнокровными, отечными, склерозированными. Изменения в сосудах носят деструктивно-пролиферативный характер, стенки их склерозированы, в сосудах имеются тромбы. Для межворсинчатого пространства характерны такие особенности, как неравномерная их ширина, полнокровие, наличие эритроцитов, очагов фибриноида. Отдельные ворсины склеены между собой, что в последующем приводит к формированию псевдоинфарктов. В базальной пластинке обнаруживают очаги фибриноида и лимфоидные скопления.

Деструктивно-пролиферативные изменения стенки сосудов плаценты женщин, злоупотреблявших алкогольными напитками, по-видимому, являются следствием непосредственного воздействия этилового спирта и ацетальдегида. Нередко этот процесс завершается склерозом стенок сосудов. Возможно, что сосудистые нарушения плаценты, индуцированные этиловым спиртом, предопределяют отмеченные выше изменения в ней, которые отрицательно сказываются также на развитии плода. Кроме того, нарушая закладку и формирование сосудистой системы, этиловый

спирт тем самым может привести к уменьшению количества сосудов в пуповине, ангиоматозу.

Наиболее тяжелые изменения происходят в плаценте тех женщин, которые употребляли алкогольные напитки до и во время беременности и последняя осложнилась поздним токсикозом. В таких плацентах определяется расстройство кровообращения, обусловленное резким повреждением сосудов ворсинок и децидуальной оболочки. В наибольшей мере страдают средние ворсинки: резкое полнокровие их нередко приводит к образованию ангиоматоза.

Возникающие под влиянием этилового спирта изменения в плаценте приводят к ее недостаточности, которая, в свою очередь, ведет к гипоксии плода, гипотрофии, нередко асфиксии плода и новорожденного ребенка.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА. ФАКТОРЫ РИСКА

Основным этиологическим фактором алкогольного синдрома плода является этиловый спирт. Другие химические вещества и физические агенты также могут нарушать эмбриональное развитие организма, однако они не приводят к рождению детей с клинической картиной этого заболевания. Только прием этилового спирта в виде алкогольных напитков во время первого триместра беременности, особенно на 3—8-й неделе, сопряжен с опасностью нарушения эмбрионального развития, проявляющегося в виде алкогольного синдрома плода. Установлено, что микроцефалия развивается в случае приема алкогольных напитков в тот период беременности, когда происходит формирование черепа, то есть на 4—8-й неделе. Глаз и глазная щель формируются в период с 4-й по 15-ю неделю беременности, а длина глазной щели — в течение 12-й недели. Поэтому воздействие этилового спирта на эмбрион в это время может привести к микрофтальму и укорочению глазной щели. Оссификация нижней челюсти начинается на 6-й неделе, а ее форма окончательно оформляется на 12-й неделе. Пороки сердца возникают на 4—6-й неделе. Прием алкогольных напитков в более поздние сроки (20—24-я неделя) беременности, как правило, не приводит к появлению аномалий развития.

Проявление алкогольного синдрома плода обусловлено особенностями кинетики этилового спирта в организме бе-

ременной женщины и эмбриона, его метаболическими эффектами и токсичностью. Так как этиловый спирт легко проникает через плаценту и через различные мембраны эмбриона и плода, концентрация его в органах и жидкостях внутриутробно развивающегося организма может достигать высокого уровня. По-видимому, не абсолютное количество ежедневно потребляемого этилового спирта, а концентрация его в крови беременной женщины (Abel, 1984) и продолжительность алкоголизма коррелируют с частотой рождения детей с алкогольной эмбриопатией, в том числе алкогольного синдрома плода, а также с тяжестью заболевания.

В экспериментах на животных установлено, что опасность рождения особей с теми или иными аномалиями развития будет выше в том случае, если самкам на ранней стадии эмбриогенеза вводить этиловый спирт в большой дозе 1 раз в сутки. Она резко снижается, если эту дозу в течение суток они получают малыми порциями несколько раз. Введение этилового спирта мышам линии с57/в1/6j внутрибрюшинно в дозе 2,4 или 5,8 г/кг массы тела приводит к нарушению эмбрионального развития на 7-й и 10-й дни беременности. При введении этого вещества с интервалом 4,5 ч концентрация в крови достигает 600 мг/100 мл, а с интервалом 6 ч — 400 мг/100 мл. В первом случае степень тератогенного действия выше, во втором — ниже. Если этиловый спирт в тех же дозах вводить внутрь, нарушения эмбрионального развития отмечаются реже, чем при введении внутрибрюшинно. Отсюда следует, что чем выше концентрация этилового спирта в крови, тем больше риск проявления его тератогенного действия, и наоборот (Webster и соавт., 1983).

Тщательно изучался вопрос о значении количества ежедневно потребляемого этилового спирта и продолжительности предшествовавшего беременности злоупотребления алкогольными напитками. К сожалению, выводы различных исследователей оказались неоднозначными. Majewski и соавторы (1976) не установили коррелятивной связи между суточным количеством потребляемого этилового спирта беременной женщиной и тяжестью алкогольного синдрома плода у потомства. Hanson и соавторы (1978) считают, что риск рождения ребенка с признаками этого заболевания пропорционален количеству ежедневно потребляемого этилового спирта. Этот риск минимален при приеме этилового спирта в дозе меньше 28 г в день; с увеличением дозы от 28 до 56 г риск возрастает на 10 %, до 60 г — на 19 %. Конечно, к этим данным следует относить-

ся критически хотя бы потому, что получить более точные сведения у женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками, тем более во время беременности, не так уж просто.

Plat и Védrine (1982) считают, что поражение плода встречается лишь при систематическом приеме значительных количеств этилового спирта. Причем риск развития алкогольного синдрома плода повышается с увеличением дозы этилового спирта и продолжительности его приема. По мнению авторов, опасным уровнем этилового спирта в плазме крови беременной женщины следует считать концентрацию более 0,5 г/л. По данным Quellette и соавторов (1977), врожденные аномалии у потомства женщин, употребляющих алкогольные напитки эпизодически, встречаются в 9 % случаев, умеренно пьющих — в 14 %, а у сильно пьющих — в 32 %. «Пороговым» количеством опасности нарушения эмбрионального развития у людей эти авторы считают 45 г этилового спирта в день, Majewski (1978) — 80—100 г.

Научный Совет Американской медицинской ассоциации (1983) обобщил результаты 65 тыс. наблюдений за беременными женщинами, проведенных в различных странах с момента первого сообщения об алкогольном синдроме плода в 1973 г. Считается доказанным, что беременная женщина, потребляющая более 90 мл этилового спирта в день, подвергает своего будущего ребенка значительному риску внутриутробного повреждения с последующим развитием у него умственной неполноценности.

За рубежом не прекращаются дискуссии по вопросу о безопасном для внутриутробного развития организма количестве ежедневно потребляемого беременной женщиной этилового спирта. Научный Совет Американской медицинской ассоциации (1983) утверждает, что до настоящего времени окончательно не установлены ни опасность для зародыша умеренного потребления беременными женщинами этилового спирта, ни безопасный уровень потребления его матерью. По данным Американского Совета по науке и здоровью (1982), основанным на результатах экспериментальных и клинических исследований, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что потребление этилового спирта в количествах менее 28 г в день представляет опасность для потомства. Поэтому этот Совет считает возможным употребление небольших, то есть менее 28 г, количеств этилового спирта во время беременности, полагая, что риск от приема алкогольных напитков в этом случае будет меньше, чем от других

средств, используемых для снятия эмоционального напряжения во время беременности. Вопрос о возможности использования небольших количеств этилового спирта во время беременности в нашей стране решен окончательно. Признано, что трезвый образ жизни советских людей, а тем более беременных женщин, должен быть нормой, поскольку это гарантирует ограждение потомства от тератогенного эмбрио- и фетотоксического действия этилового спирта.

По данным П. Т. Лещинского (1983), под влиянием алкогольной интоксикации возникают нарушения процессов транспорта, капилляротканевой диффузии и утилизации кислорода в мышечной ткани беременной женщины, плода и новорожденного. Такое ухудшение кислородного снабжения тканей может явиться одной из главных причин перинатальных повреждений плода и постнатального развития новорожденного. Это находит подтверждение в исследованиях В. И. Бодяжиной (1963), А. П. Кирющенко (1978), Н. Л. Гармашовой и Н. Н. Константиновой (1978) и др.

Имеются весьма убедительные данные о повреждающем действии этилового спирта в антенатальный период развития эмбриона и плода (эмбриолетальный эффект). Значительно возросли пред- и постимплантационная смертность зародышей, общая эмбриональная гибель. Выявлены также аномалии развития: множественные кровоизлияния, отечность тканей туловища, конечностей, гипотрофия и др. (П. Т. Лещинский, 1983). Повреждающее действие этилового спирта на развитие эмбриона и плода наблюдали также А. М. Скосырева (1974), В. Гунев (1980) и др. Таким образом, отрицательное влияние этилового спирта зависит как от прямого воздействия его и продуктов метаболизма на клеточные структуры эмбриона и плода в связи со способностью проникать через плаценту (А. М. Скосырева, 1980), так и опосредованного, связанного с воздействием на морфофункциональные структуры плаценты (П. Т. Лещинский, 1983). Следует также отметить и пролонгированное действие продуктов метаболизма этилового спирта на ткани плаценты. Как отмечают А. М. Скосырева (1980) и др., такие продукты задерживаются в организме до 3—4 нед. П. Т. Лещинским (1983) установлены сосудистые нарушения в плаценте под влиянием этилового спирта. Так, например, отмечены уменьшение массы плаценты, неравномерное кровенаполнение, развитие очагов белого инфаркта и образование межворсинчатых тромбов, появление бессосудистых ворсин, дистрофических и некротических изменений в хориальном эпителии, отек и склероз стромы

ворсин и др. Как явствует из работ В. И. Бодяжиной, А. П. Кирющенко (1978) и др., различные патологические факторы, среди которых этиловый спирт занимает одно из первых мест, способны нарушать процессы плацентации, системогенеза и органогенеза, а также нарушать закладку и формирование сосудистой системы в пуповине, плаценте (П. Т. Лещинский, 1983). Результаты изучения клинических и патоморфологических особенностей плацент женщин, потреблявших алкогольные напитки, свидетельствуют о пагубном действии этилового спирта на сосуды ворсинчатого хориона вследствие возникающих деструктивных и пролиферативных изменений, обуславливающих фетоплацентарную недостаточность (П. Т. Лещинский, 1983).

Многие исследователи считают, что существенное значение в проявлении тератогенных свойств этилового спирта имеет тяжесть алкоголизма, Л. С. Куниковская (1980) утверждает, что алкогольный синдром плода прямо коррелирует с тяжестью алкоголизма матери. Чем выраженнее тяжесть алкоголизма женщины, тем больше степень умственной отсталости ребенка и тем ярче выражен дизэмбриогенический симптомокомплекс. Majewski (1978) также отмечал корреляцию между степенью тяжести алкогольного синдрома плода и стадией алкоголизма женщины. Из 46 детей с алкогольным синдромом плода, родившихся от женщин, злоупотреблявших алкогольными напитками, только один ребенок родился в продромальной стадии алкоголизма, остальные 45 — в критической и хронической стадиях. Причем у детей, родившихся от женщин, находящихся в критической стадии алкоголизма, нарушения развития были менее выраженные по сравнению с теми, которые родились от женщин, находящихся в хронической стадии алкоголизма. Именно хронический алкоголизм наиболее опасен в плане возникновения тяжелой формы алкогольного синдрома плода.

Если зависимость возникновения алкогольного синдрома плода от употребления этилового спирта не вызывает сомнения, то многие стороны патогенеза этого заболевания все еще остаются неясными. Одни исследователи считают, что алкогольный синдром плода и аномалии развития у животных являются следствием прямого влияния этилового спирта на клеточные элементы внутриутробно развивающегося организма. Другие утверждают, что не этиловый спирт, а продукт его метаболизма ацетальдегид повреждает эмбрион. Третьи связывают возникновение алкогольного синдрома плода с действием на последний комплекса факторов — обычных спутников алкоголизма. Это кало-

рийная и белковая неполноценность пищевого рациона, нарушение усвоения организмом необходимых веществ, возникающий при алкоголизме дефицит витаминов, микроэлементов и др.

Сторонники сугубо алкогольной гипотезы о причине возникновения алкогольного синдрома плода исходят из того, что этиловый спирт обладает многосторонним биологическим действием. Это вещество влияет на многие физиологические, биохимические и биофизические процессы, ингибирует ферменты, нарушает проницаемость и функцию клеточных и субклеточных мембран. Weathersbee и Lodge (1978) считают, что механизм повреждающего действия этилового спирта на эмбриогенез реализуется главным образом через нарушение проницаемости клеточных мембран и баланса циклических нуклеотидов.

Следует учитывать, что при употреблении даже незначительных количеств этилового спирта происходит образование ковалентных связей его с липидами мембран. Это приводит к нарушению функции содержащихся в них белков, ферментов, деятельности ионных каналов, рецепторов и других образований (Harris, 1984).

Этиловый спирт нарушает возбудимость и нервную проводимость, образование и секрецию гонадотропинов, пролактина, окситоцина, активирует гипофиз-адреналовую систему, подавляет секрецию соматотропного гормона и тироксина, задерживает половую дифференцировку (Taylor и соавт., 1981). Все это, конечно, отрицательно сказывается на имплантации, овуляции, проницаемости плаценты, росте и развитии эмбриона, а в дальнейшем — на родовом акте и течении послеродового периода, росте и развитии новорожденных. Тем не менее все это не является абсолютным доказательством прямого повреждающего действия этилового спирта на эмбрион.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что этиловый спирт, как и табачный дым, вызывает мутагенный эффект, что установлено в опытах на микроорганизмах, растениях, культурах клеток и организмах животных и человека. Под воздействием этилового спирта у крыс-самцов в 7 раз увеличивается число поздних сперматид с соматическими унивалентами и нарушенной стадией диакинезметафазы I, появляются ацентрические фрагменты и асимметричные транслокации. Достоверный рост постимплантационной смертности наблюдается у потомства самцов, употреблявших алкоголь за 2 нед до спаривания со здоровыми самками (И. Р. Барилляк, С. Ю. Козачук, 1981). Obe (1981) считает, что действие этилового

спирта на эмбрион не является прямым, оно опосредовано через ацетальдегид, обладающий свойством вызывать мутации в половых клетках.

Verghelyi и соавторы (1978) убеждены, что этиловый спирт не обладает ни мутагенным, ни тератогенным действием. Авторы основывают свое утверждение на результатах опытов, поставленных *in vitro* на культуре кишечной палочки, лимфоцитов человека и клеток костного мозга китайского хомячка при наличии в среде культивирования этилового спирта в концентрации, дважды превышающей летальную. Авторы считают, что этиловому спирту присущи лишь эмбриотоксические и цитотоксические свойства.

Выше уже отмечалось, что длительное введение этилового спирта самкам приводит к торможению оплодотворения и имплантации яйцеклеток, резорбции зародышей (А. М. Скосырева, 1977; А. П. Кирющенков, 1978). У золотистых хомячков под воздействием этилового спирта уменьшается число оплодотворенных яйцеклеток, выражена полиспермия, ведущая к ранней гибели эмбрионов или рождению неполноценных детенышей (Б. П. Хватов, 1975). Благодаря высокой концентрации, которая создается в маточных трубах и матке, этиловый спирт может повреждать яйцеклетку еще до имплантации в эндометрий (Sandor и соавт., 1981).

Этиловый спирт обладает свойством нарушать структуру и функцию эмбриональных клеток. Он тормозит митотическое деление их, что приводит к уменьшению клеточной массы органов. Даже однократное воздействие этилового спирта тормозит эмбриональное развитие. На ранних этапах через 24—42 ч после введения этилового спирта крысам непосредственно вслед за спариванием обнаружено зависимое от дозы уменьшение количества клеток в бластуре, значительное увеличение количества дегенеративных бластул (Pennington и соавт., 1984). Кроме того, этиловому спирту свойственно индуцировать в эмбриональных клетках аномалии хромосом (Ballesta, Cruz, 1978), а именно аберрации хромосом в соматических и генеративных клетках экспериментальных животных, культуре лимфоцитов и эмбриональных фибробластов (М. Л. Казарновская и соавт., 1976; Н. Н. Ильинских и соавт., 1978). И. Р. Барияк и С. Ю. Козачук (1981) в опытах на взрослых белых крысах показали, что введение в желудок 40 % раствора этилового спирта в количестве 2 мл уже через 1 ч приводит к увеличению числа аберрантных клеток. Через 24 ч количество их достигает 3,2 %, а через 48 ч — 4 %. Этот эффект сохраняется на высоком уровне длитель-

ное время, вплоть до 28-го дня. К этому времени поврежденные клетки элиминируются, а хромосомы подвергаются репарации. Количество полиплоидных элементов вырастает в 6 раз с последующим уменьшением до нормы. Значительная полиплоидизация клеток костного мозга и образование кольцевых хромосом весьма характерны для цитогенетического действия этилового спирта.

Основываясь на этих данных, И. Р. Барияк и С. Ю. Козачук (1981) предполагают, что индуцирование этиловым спиртом хромосомных aberrаций в эмбриональных клетках является ведущим или одним из ведущих звеньев патогенеза алкогольного синдрома плода.

Важным аргументом сторонников алкогольной теории возникновения алкогольного синдрома плода являются данные о метаболизирующей функции плаценты в отношении ацетальдегида. Считается маловероятным проникновение ацетальдегида через этот барьер, тем более в значительных концентрациях. По данным Kesaniemi и Sippel (1975), в плаценте крыс, получавших этиловый спирт, концентрация ацетальдегида не превышает 25 % от содержания в крови беременных самок. В крови плодов это вещество не обнаруживается вовсе. Поэтому вероятность проникновения ацетальдегида через плаценту, по крайней мере при нормальном течении беременности, даже в небольшом количестве представляется незначительной. Кроме того, на ранних стадиях беременности ацетальдегид не образуется в тканях эмбриона в связи с неактивностью АДГ (Pikka-gainew, Rähä, 1967). По-видимому, у здоровых беременных женщин плацента также непроницаема для ацетальдегида. Образование этого вещества в печени плода возможно лишь на поздних стадиях беременности, однако с невысокой интенсивностью из-за низкой активности АДГ.

Тем не менее существует точка зрения о том, что эмбриогенез нарушает все же не этиловый спирт, а именно ацетальдегид. Подобно этиловому спирту, этот метаболит обладает многосторонним биологическим действием: нарушает обмен веществ, функцию клеточных мембран, нервную проводимость, баланс циклических нуклеотидов, образование и секрецию ряда гормонов — гонадотропинов, пролактина, окситоцина, глюкокортикоидов, тироксина (Chin и соавт., 1979). Многие исследователи считают, что ацетальдегиду свойственны мутагенные и тератогенные свойства. Эмбриотоксические эффекты его проявляются намного сильнее, чем этилового спирта. Так, если этиловый спирт в концентрации 1200 мкМ еще не обладает токсичностью, то ацетальдегид в концентрации 880 мкМ вызы-

вает гибель 31 % кишечных палочек при 30-минутной экспозиции. При этом у выживших микроорганизмов частота спонтанных мутаций возрастает в 4,5 раза. Добавление ацетальдегида к культуре постимплантационных эмбрионов в количествах, создающих концентрацию его 0,01—0,05 мг/мл, приводит к быстрой гибели этих эмбрионов.

У беременных крыс ацетальдегид может вызывать не только резорбцию эмбриона, но и замедление развития скелета, гипотрофию плода. В опытах на крысах линии SF показано, что в случае введения его с 8-го по 15-й день беременности задерживаются оссификация поясов конечностей, более выраженная в дистальных отделах, и окостенение аксилярного скелета. Аномалии развития проявляются в виде искривления ребер и др. (Sreenathan и соавт., 1984). Кроме того, даже небольшие количества ацетальдегида тормозят нейруляцию с развитием экзенцефалии, происходит деформация головного мозга, подавление роста аллантоиса и незавершение осевого вращения. Токсическое действие ацетальдегида в наибольшей мере проявляется на начальных стадиях онтогенеза, когда еще отсутствуют плацента, печень и другие структуры, осуществляющие детоксикацию (В. Б. Попов и соавт., 1981; А. М. Скосырева, 1982).

Verghelyi и соавторы (1978) считают, что алкогольный синдром плода возникает вследствие прямого действия ацетальдегида на эмбрион в связи с наличием у этого вещества цитотоксических, эмбриотоксических и тератогенных свойств. По мнению авторов, это происходит при нарушении окисления ацетальдегида в ацетилкофермент А, что сопряжено с нарастанием концентрации ацетальдегида в крови выше 40 мкМ. Обычно такие уровни ацетальдегида наблюдаются у больных хроническим алкоголизмом (Kogsten и соавт., 1975), по-видимому, в связи с поражением митохондрий гепатоцитов (Cederbaum и соавт., 1974) и дефицитом активности АльДГ, вызванным ингибирующим действием на этот фермент самого ацетальдегида. Допускается также, что ацетальдегид в больших концентрациях может повреждать плаценту, вследствие чего увеличивается проницаемость ее для любых веществ, в том числе самого ацетальдегида.

Риск рождения детей с алкогольным синдромом плода резко возрастает при приеме алкогольных напитков, даже однократном и в минимальных количествах, беременными женщинами во время лечения тетурамом. В таких случаях концентрация ацетальдегида в крови может достигать 1000 мМ. Verghelyi и соавторы (1978) наблюдали семью,

Таблица 4. Влияние этилового спирта, тетурама и их сочетаний на органогенез у белых крыс (по Verghelyi и соавт., 1978)

Условия проведения опытов	Количество беременных самок	Количество имплантаций	Резорбция плодов, %	Число живых плодов	Масса живых плодов, г	Замедленное развитие скелета, %
Контроль	82	911	10,8	813	3,5	12,7
Этиловый спирт	6	74	12,2	65	3,3	14,7
Тетурам	9	89	4,0	86	3,1	11,3
Тетурам + + этиловый спирт	10	102	6,47	36	2,5	61,1

где женщина, страдавшая тяжелой формой алкоголизма, после 6 неудачных беременностей родила ребенка с алкогольным синдромом плода. Она лишь однажды в ранний срок беременности употребила небольшое количество алкоголя во время лечения тетурамом.

В опытах на крысах линии Wistar установлено, что при сочетанном воздействии этилового спирта и тетурама возрастает частота резорбции плодов, замедляется развитие скелета и резко снижается масса тела потомства (табл. 4).

Некоторые исследователи считают, что непосредственной причиной возникновения алкогольного синдрома плода, возможно, являются нарушения обмена веществ, особенно углеводов, витаминов, микроэлементов, которые возникают при алкоголизме (Bierich, 1977).

По-видимому, рождение детей с аномалиями развития и дефицитом массы тела в связи с внутриутробным действием этилового спирта не обусловлено гормональными нарушениями, пожалуй, за исключением нарушений функций коркового вещества надпочечников. У больных с алкогольным синдромом плода реакция передней доли гипофиза в связи с введением инсулина или аргинина не страдает. Мало того, у некоторых таких больных выявлена гиперсекреция гормона роста; гипосекреция не наблюдается. Castells и соавторы (1981) у 5 из 7 больных обнаружили увеличение уровня гормона роста во время инсулиновой гипогликемии. Маловероятна роль изменений в щитовидной железе. Снижения массы тела новорожденных детей не встречается у женщин с гипофункцией этой железы, впрочем, как и у животных (крыс), которым во время беременности ее удаляли (Andersen, 1961). Гипофункция щитовид-

ной железы не описана ни у одного больного с алкогольным синдромом плода (Castells и соавт., 1981). Некоторые исследователи считают инсулин важным регулятором роста плода (Liggins, 1976). У женщин, больных сахарным диабетом и не лечившихся инсулином, масса плода непосредственно перед родами может достигать 6 кг. Напротив, при постоянном лечении сахарного диабета этим гормональным препаратом масса плода может быть сниженной в связи с постоянной гипогликемией. Это состояние встречается и у больных с алкогольным синдромом плода. Castells и соавторы (1981) у 3 из 7 таких больных выявили извращенную реакцию на нагрузку глюкозой, которая выражалась значительным увеличением показателей содержания глюкозы в крови и нарушением секреции инсулина.

Дефицит массы тела, аномалии развития и дисфункция центральной нервной системы встречаются у новорожденных от женщин, которых во время беременности лечили кортикостероидами. В связи с этим допускают, что нарушения внутриутробного развития, индуцированные этиловым спиртом, наряду с другими причинами, могут быть следствием дисфункции гипофизарно-надпочечниковой системы беременных женщин и плодов. Anderson (1981) подчеркивает, что активация этой системы этиловым спиртом происходит при каждом опьянении, отсюда и реальная возможность появления указанных нарушений. Следует учитывать, что при любой алкогольной интоксикации активность коркового вещества надпочечников возрастает вследствие стрессового воздействия этилового спирта на организм.

Непосредственной причиной уменьшения массы тела новорожденных от женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками, как и нарушения эмбриогенеза, следует считать нарушение обмена белков. Переход аминокислот через плаценту — неременное условие внутриутробного развития организма. Торможение этого процесса отрицательно сказывается на синтезе белков, а значит, на росте и развитии эмбриона и плода. Доказано, что одни аминокислоты проникают через плаценту пассивно по градиенту материнско-плацентарной концентрации, другие — путем активного транспорта. Этиловый спирт нарушает эти процессы, например, путем редукции плацентарного кровообращения (Jones и соавт., 1981; Fisher и соавт., 1982). У алкоголизированных крыс активный транспорт альфа-аминоизобутиловой кислоты через плаценту может снижаться на 20—40 % (Lin, 1981; Gordon и соавт., 1982). На фоне острой интоксикации, вызванной введением крысам

в желудок этилового спирта в дозе 4 г/кг массы тела на 16-й и 20-й дни беременности, плацентарное усвоение валина падало соответственно на 31 и 40 %, а в случае алкоголизации в течение 30 дней до беременности и во время последней — в среднем на 44 % (Henderson и соавт., 1981). Обработка крыс этиловым спиртом путем введения его в дозе 4 г/кг массы тела в желудок дважды в день на 8-й и 10-й дни беременности не отражается на этом процессе, тогда как введение на 11—13-й и 14—16-й дни приводит к торможению плацентарного транспорта валина соответственно на 20—24 и 28 % (Fisher и соавт., 1982).

В результате нарушения перехода аминокислот через плаценту уменьшается содержание их в белках органов и тканей плода. По данным А. К. Rawat (1979), длительная алкоголизация беременных крыс приводит к уменьшению содержания лейцина в белках головного мозга, миокарда и печени. Аналогичные результаты получены и в опытах на белых мышах (Fisher и соавт., 1981). Возникающий дисбаланс аминокислот приводит к нарушению синтеза белков и ферментов, в том числе и в печени (Ledig и соавт., 1982). Это касается также ферментов, участвующих в синтезе белка. Дисбаланс аминокислот в сыворотке крови выявлен и у больных с алкогольным синдромом плода, в частности, повышение содержания пролина и гидроксипролина (по-видимому, из-за аномалий скелета), а также лейцина, изолейцина, аланина, особенно тирозина, возможно, в связи с нарушениями в мозговой ткани (Ticha и соавт., 1983).

Исследованиями А. М. Скосыревой (1973), В. Б. Поповой и соавторов (1981) установлено ингибирующее действие этилового спирта на размножение клеток. Brown и соавторы (1979) помещали эмбрионы крыс в культуральную жидкость, содержащую этиловый спирт в концентрации 32,6 и 65,1 ммоль/л. Через 2 сут размеры клеток этих эмбрионов, а также содержание ДНК и белка в них были меньше по сравнению с клетками эмбрионов, которые выращивались в аналогичных условиях, но без воздействия этилового спирта. Уменьшение ДНК и белка происходило не за счет снижения их уровня в клетках эмбрионов, а за счет уменьшения количества клеток. Уменьшение клеточной массы у больных с алкогольным синдромом плода остается и в постнатальный период. Попытки ускорить рост и прибавку массы тела у таких больных путем скармливания повышенного количества молока оказались безуспешными (Lee, Leichter, 1980).

Молекулярной основой повреждающего действия этилового спирта на эмбрион и плод служит также угнетение клеточного и бесклеточного синтеза РНК вследствие торможения реакций транскрипции. Длительная алкоголизация животных приводит к снижению содержания РНК и общего белка, например, в сердце эмбриона, а торможение пластических процессов может проявиться в виде врожденных аномалий развития (Rawat, 1979).

Следует также учитывать, что накопление лактата в результате окисления этилового спирта печенью беременной женщины может привести к развитию ацидоза у плода. Сдвиги рН крови в кислую сторону часто нарушают морфогенез и функцию головного мозга (Weathersbee, Lodge, 1978).

Методом абсорбционной спектроскопии установлено нарушение содержания в крови плодов с алкогольной эмбриопатией цинка, магния, железа, меди (Ade, 1979; Mendelson и соавт., 1979; Roe, 1979). По-видимому, особенно опасен дефицит цинка и магния, участвующих в синтезе ДНК белка и клеточном делении, поскольку может привести к задержке роста и аномалиям развития (Prasad, 1979).

Prasad (1979) установил, что некоторые проявления алкогольного синдрома плода у людей сходны с проявлениями тератогенеза у крыс; последний возникает в связи с дефицитом цинка. Злоупотребление алкогольными напитками во время беременности может привести к значительному уменьшению содержания цинка в организме (Feupp и соавт., 1981), рождению детей с алкогольным синдромом плода в сочетании с лимфогранулематозом, резкому нарушению клеточного иммунитета (Cavdar, 1984). В опытах на крысах установлено, что длительная алкоголизация их приводит к дефициту цинка в плаценте и тканях плодов в связи с торможением плацентарного транспорта этого микроэлемента и избыточного выведения с мочой (Ghishan и соавт., 1982). Развившийся дефицит цинка не компенсируется дополнительным введением его беременным животным даже в больших дозах (Leitch, 1981; Ghishan, Greene, 1983). Нагрузка цинком алкоголизованных беременных крыс не предотвращает микроцефалию потомства (Samson, Diar, 1981). Отсюда напрашивается предположение о роли дефицита цинка в возникновении алкогольной эмбриопатии, в том числе алкогольного синдрома плода.

Ноггобин (1980) утверждает, что дефицит цинка является первопричиной не только торможения роста плода, но

и некоторых других проявлений алкогольной эмбриопатии. По его гипотезе, дефицит этого микроэлемента, являющегося коферментом дельта-6-десатуразы, сопровождается падением активности ее, что сопряжено с торможением катализа линолевой кислоты в гамма-линолеовую — промежуточный продукт на пути синтеза простагландина E_1 . Возникающий дефицит этого типа простагландинов, как и дефицит цинка, приводит к ряду нарушений, весьма сходных с картиной алкогольной эмбриопатии. Кстати, дифенин, препятствующий превращению линолевой кислоты в простагландин E_1 , у беременных женщин также может нарушить внутриутробное развитие организма с аналогичными проявлениями.

Роль других микроэлементов в нарушениях внутриутробного роста и развития организма остается неясной. Предполагается, что аномалии костной системы у больных с алкогольным синдромом плода обусловлены нарушениями обмена кальция. Об этом свидетельствует, например, встречающаяся у таких больных гипокальциемия (Van Biezuiliet, 1977).

Следовательно, внутриутробный рост и развитие организма, как и послеродовая задержка роста детей, внутриутробно подвергшихся воздействию этилового спирта, обусловлены многими причинами. Тем не менее, на наш взгляд, ведущим следует считать внутриутробное торможение этиловым спиртом синтеза ДНК и белка, что приводит к уменьшению количества клеточной массы в органах и тканях плода и возникновению аномалий развития.

Факторами риска алкогольного синдрома плода являются возраст беременной женщины, состояние ее питания, интервалы между родами, перенесенные во время беременности инфекции, злоупотребление наркотиками и др.

Считают, что возраст беременной женщины не является критическим фактором алкогольного синдрома плода и даже легких проявлений алкогольной эмбриопатии. Нарушения эмбрионального развития организма, индуцированные этиловым спиртом, встречаются как у 15-летних, так и 53-летних женщин (Abel, 1984). Однако с возрастом, по-видимому, в связи со «стажем» пьянства и алкоголизма, частота рождения детей с алкогольным синдромом плода возрастает. Причем у каждого последующего ребенка это заболевание обычно протекает в более тяжелой форме (Manzke, Grosse, 1975). Fitze и соавторы (1976) опубликовали результаты обследования 5 детей, мать которых страдала алкоголизмом. Первый ребенок, родившийся до появления пристрастия его матери к алкогольным напиткам,

был здоровым. У второго ребенка выявлены дефицит массы тела при рождении и послеродовая задержка роста. У третьего, кроме того, выявлены микроцефалия и другие аномалии лица. У четвертого — множественные проявления алкогольного синдрома плода. Последний, пятый ребенок, умер сразу же после рождения из-за тяжелых нарушений внутриутробного развития.

На величину массы тела детей, родившихся с признаками алкогольного синдрома плода, влияет интервал между родами. Обычно у повторно рождающих женщин, страдающих алкоголизмом, с уменьшением этого интервала дефицит массы тела новорожденных увеличивается (Finn и соавт., 1963).

Само по себе недоедание и несбалансированное питание беременных женщин не вызывают нарушений развития, характерных для алкогольного синдрома плода. Доказательством этого может служить отсутствие учащения врожденных аномалий развития у детей в странах с эндемическим недоеданием, конечно, если беременные женщины не прибегают к употреблению алкогольных напитков. Другие социальные факторы, в частности, жилищные условия, тяжелый труд, постоянное психическое перенапряжение также не являются решающими в развитии серьезных нарушений внутриутробного развития организма.

Тем не менее эти факторы, особенно характер питания беременной женщины, могут отрицательно сказываться на состоянии женщины, способствовать возникновению алкогольного синдрома плода у потомства пьянствующих женщин, тем более больных алкоголизмом. В частности, нередко масса тела женщин, родивших детей с алкогольным синдромом плода, намного ниже, чем у женщин, не употребляющих алкогольных напитков, тем более во время беременности (Abel, 1983). Прибавка массы тела у таких женщин во время беременности также ниже и не превышает 6 кг против 9—11 кг у непьющих (Guyton, 1976). У женщин с дефицитом массы тела, как проявлением нерациональности и неполноценности их питания, чаще происходят преждевременные роды и отмечаются заниженные показатели состояния родившихся детей: обычно меньше 7 баллов на 5-й минуте по шкале Апгар. У потомства женщин, страдающих алкоголизмом, нередко встречается послеродовая задержка роста, даже в случае отсутствия признаков алкогольного синдрома плода. У таких женщин чаще рождаются дети с аномалиями развития, что объясняется особенностями кинетики этилового спирта. При неполноценном питании уровень этилового спирта в крови

беременной женщины будет выше из-за уменьшения объема воды в организме и замедления метаболизма его в печени в связи с белковой недостаточностью.

Последнее утверждение доказано в опытах на животных. Если крыс одного и того же возраста и одинаковой массы тела содержать на диете, содержащей постоянное количество этилового спирта, но различное количество белка, то в случае значительного белкового дефицита уровень этилового спирта в крови таких животных будет повышен в среднем в 1,5—2,5 раза (Wiener и соавт., 1981).

Плохие жилищные условия, тяжелый физический труд, постоянное физическое и психическое перенапряжение и др. также повышают риск рождения детей с алкогольным синдромом плода (Stott, Latchfor, 1976). На проявление алкогольного синдрома плода могут оказывать влияние промышленные химические вещества, а также средства, содержащиеся в продуктах бытовой химии. Sneek (1977) относит к таким агентам свинец, содержащийся во многих продуктах, в том числе в алкогольных напитках, приготовленных в домашних условиях. Полагают, что возникновение алкогольного синдрома плода могут провоцировать альдегиды, кетоны, ароматические соединения и др.

Многие заболевания, сопровождающиеся длительной гипотонией, гипоксией, различные токсемии, заболевания почек и других органов оказывают отрицательное влияние на рост и развитие эмбриона и плода. Поэтому эти заболевания, а также осложнение беременности следует рассматривать в качестве серьезных факторов риска развития алкогольного синдрома плода. Наиболее часто заболевания беременной женщины и осложнения беременности отражаются на массе тела новорожденных детей (Lechtig и соавт., 1979).

Алкогольный синдром плода встречается у представителей всех рас и народов. В литературе отсутствуют данные о том, что к этому заболеванию больше предрасположена какая-либо из рас. Тем не менее это не исключает роли генетического фактора в возникновении алкогольного синдрома плода, как и менее тяжелых проявлений алкогольной эмбриопатии. На роль такого фактора указывают многие данные, в том числе результаты обследования близнецов. Они убедительно свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию алкогольного синдрома плода. У 30-летней женщины, во время беременности ежедневно прибегавшей к употреблению алкогольных напитков, на 32-й неделе родились двуяйцовые близнецы. У одного из них отмечены серьезные отклонения в

росте и массе тела, а также ряд аномалий развития лица, гиперактивность и другие проявления алкогольного синдрома плода. У второго близнеца никаких проявлений этого заболевания не было (Christoffel, Salafsky, 1975). Наличие различий в состоянии двуяйцовых близнецов женщины, страдающей хроническим алкоголизмом, описаны и другими авторами (Santolaya и соавт., 1978).

В последние годы накоплен большой материал, свидетельствующий о важной роли наследственных факторов в индивидуальной чувствительности людей и животных к этиловому спирту. Для близнецов характерен генетически предопределенный исходный тип реагирования на это вещество. Из 34 пар однояйцовых близнецов 28 (82 %) оказались конкордантными по «первичной толерантности к алкоголю» со сходной эмоциональной реакцией на его прием. Среди двуяйцовых близнецов конкордантными были 48 из 74 пар (65 %). Изменения пульса, артериального давления и температуры тела очень близки были у 85 % однояйцовых и только у 33,3 % разнояйцовых близнецов (А. Ю. Демидов и соавт., 1977). Аналогичная закономерность обнаружена при изучении ЭЭГ близнецов, получавших алкогольные напитки (Popping, 1977). В обычных условиях клиренс этилового спирта из крови после приема его внутрь по 1 мл/кг массы тела колеблется в пределах от 0,11 до 0,24 мг/мл·ч. У однояйцовых близнецов скорость элиминации этилового спирта приблизительно одинакова независимо от привычек, особенностей труда и быта. Очевидно, этот показатель находится под генетическим контролем с высоким коэффициентом корреляции между однояйцовыми близнецами (Vesell, 1973). Имеются основания считать, что генетический контроль кинетики и действия этилового спирта обусловлен вариациями структуры АДГ. В частности, у человека выделено 3 типа этого фермента (α , β , γ), кодируемые локусами соответственно АДГ₁, АДГ₂ и АДГ₃. Существует несколько изоферментов этого энзима с неодинаковой каталитической активностью. Кроме гетерогенности для него характерен полиморфизм (А. А. Портнов, 1979; Smith и соавт., 1971). Индивидуальные различия кинетики этилового спирта обусловлены также гетерогенностью превращения других ферментов и факторов, осуществляющих метаболические превращения его. Отсюда следует, что вероятность развития алкогольного синдрома плода будет максимальной в том случае, когда концентрация алкоголя в крови достигает высоких уровней, и наоборот.

Из наркоманий наиболее опасным в плане развития алкогольного синдрома плода является пристрастие к та-

баку. Само по себе курение во время беременности отрицательно сказывается на потомстве. Считают, что табачный дым является «антиэстрогенным» фактором. Поэтому у курящих женщин имеется постоянный риск возникновения заболеваний, обусловленных нарушениями обмена эстрогенных гормонов (Baron, 1984). В опытах на белых крысах показано, что воздействие табачного дыма приводит к уменьшению потребления пищи беременными животными в среднем с 20 до 15 г в сутки. У их потомства при рождении снижена масса тела, в том числе масса печени и особенно легких. Однако резорбция плодов не происходит, не возникают и аномалии развития (Bassi и соавт., 1984). У курящих беременных женщин выявлена прямая зависимость между дефицитом массы тела новорожденных, особенно при патологической беременности, и нарушениями строения плаценты. В плацентах курящих женщин встречаются признаки гипертрофии, при патологической беременности — множественные инфарктные зоны (Toussaint и соавт., 1983). У новорожденных от женщин, злоупотребляющих курением, дефицит массы тела достигает в среднем 300 г, а длина — на 2 см меньше по сравнению с новорожденными от некурящих женщин (Meberg и соавт., 1979). У курящих женщин также значительно повышен риск самопроизвольных аборт и преждевременных родов (Ruhs, Kass, 1972; Meyer и соавт., 1976), а также пренатальной смертности в связи с постоянным наличием в организме карбоксигемоглобина (Comstock и соавт., 1971; Meyer и соавт., 1976).

У детей курящих матерей часто нарушено физическое и интеллектуальное развитие (Dunn и соавт., 1977). Однако характерный для алкогольного синдрома плода дисморфизм у курящих, но непьющих женщин, не встречается.

С целью привлечения внимания врачей к высокому риску для детей курения во время беременности, более точную оценку результатов эпидемиологических исследований и эффективности программ, направленных на борьбу с курением, некоторые авторы предлагают, по аналогии с алкогольным синдромом плода, ввести диагноз «табачный синдром плода» (Nieburg и соавт., 1985). Диагноз такого синдрома следует ставить в том случае, если у женщины, выкуривающей в период беременности не менее 5 сигарет в день и не страдающей гипертонией, рождается ребенок с массой тела меньше 2500 г, а также если не имеется других причин, которые могли привести к замедлению внутриутробного развития.

Курение табака в сочетании со злоупотреблением алкогольных напитков во время беременности приносит больший вред потомству, чем раздельное курение или алкоголизм. У курящих и пьющих женщин чаще встречается мертворождаемость, у новорожденных детей имеется более значительный дефицит массы тела и роста (Kaminski и соавт., 1976). Sokol и соавторы (1980) считают, что сочетание пьянства и курения увеличивает риск внутриутробной задержки роста в 3,9 раза, тогда как одно пьянство — в 2,4 раза, а курение — в 1,8 раза. Little и соавторы (1976) сообщают, что дефицит тела новорожденных детей будет больше в том случае, если их матери во время беременности в умеренном количестве употребляли алкогольные напитки и курили, чем в случае злоупотребления алкогольными напитками без курения.

Наряду с этим имеются основания считать, что курение способствует проявлению алкогольной эмбриопатии и даже алкогольного синдрома плода. Мало того, некоторые исследователи утверждают, что важное, даже решающее значение в проявлении тератогенных свойств этилового спирта имеет курение (Кногг, 1979), а также другие наркомании, бесконтрольный прием таких лекарственных средств, как кофеин, диазепам, барбитураты, противосудорожные, особенно противозипелитические препараты и др.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Клиника. Алкогольный синдром плода характеризуется большим полиморфизмом клинических проявлений, степень выраженности которых колеблется в значительных пределах. Для этого заболевания ни один из многочисленных признаков не является строго специфичным.

Ведущими клиническими проявлениями алкогольного синдрома плода являются несоответствие роста, развития и массы тела новорожденных их внутриутробному возрасту, а также микроцефалия, соматомоторная и психическая недостаточность, мышечная гипотония и гиперактивность. Эти проявления обычно сочетаются с черепно-мозговыми аномалиями, нередко аномалиями других частей тела и органов — конечностей, сердца, сосудов, почек, половых органов. Наиболее чувствительными к этиловому спирту являются нервные структуры эмбриона, нарушение развития которых приводит к гидроцефалии, микроцефалии, мышечной гипотонии, дискоординации движений, снижению

интеллекта. Для большинства новорожденных, матери которых страдают алкоголизмом, характерна повышенная раздражительность, гиперреактивность, в последующем — низкий индекс умственного развития (В. Гунев, 1980).

Verghelyi и соавторы (1978) выделяют 4 группы проявлений алкогольного синдрома плода: аномальные рост и развитие (недостаточность пре- и постнатального роста, микроцефалия, умственная отсталость, моторная дисфункция); краниофациальные нарушения (гипоплазия средней части лица, тонкая красная полоска губ, эпикантус, короткие глазные щели, птоз, расщепление нёба, косоглазие); аномалии конечностей (аномальные складки на ладонях, дефекты суставов и др.); другие нарушения (аномалии наружных половых органов, сердца, наружного уха, флексия пальцев, бочкообразная грудная клетка и др.).

Замедление внутриутробного роста — одна из наиболее характерных особенностей пренатального действия этилового спирта. Ретроспективный анализ 300 детей, родившихся в США с признаками алкогольного синдрома плода, показал, что масса тела их при рождении составляет в среднем 2179 г (Abel, 1983), тогда как у здоровых новорожденных она обычно значительно выше — 3320 г. Причем масса тела при рождении ниже 2500 г встречается у 66 % детей с алкогольным синдромом плода и лишь у 7 % здоровых (Querec, 1978). По данным Nestler и соавторов (1981), масса тела доношенных новорожденных с алкогольным синдромом плода составляет в среднем 2400 г. Распределение этого показателя у них в сравнении со здоровыми детьми представлено на рис. 10. У недоношенных новорожденных масса тела соответственно меньше (около 1800 г).

Дефицит массы тела новорожденных детей, вызванный воздействием этилового спирта во время их внутриутробного развития, может оказаться не очень важным в сравнении с некоторыми другими проявлениями алкогольного синдрома плода. Тем не менее, столь значительное отклонение этого показателя от нормы рассматривают в качестве серьезного фактора риска последующего увеличения перинатальной смертности (Lee и соавт., 1980; Pсеасоск, Hirata, 1981), задержки послеродового роста ребенка, его соматического и психического развития (Bjerre, 1975), умственной неполноценности (Fitzhardinge, Streven, 1972), высокой заболеваемости и др.

Следует отметить, что дети со значительным дефицитом массы тела рождаются не только у женщин, больных алкоголизмом, но и у так называемых умеренно пьющих. Quel-

lette и соавторы (1977) отметили тесную зависимость между потреблением алкогольных напитков беременными женщинами и дефицитом массы тела новорожденных. Авторы отмечают, что масса тела ниже 2500 г у детей без признаков алкогольного синдрома плода встречается у

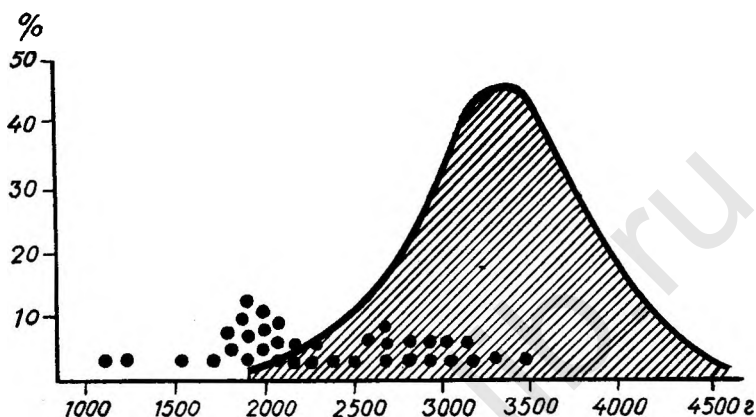


Рис. 10. Распределение показателя массы тела у здоровых новорожденных детей (заштриховано) и больных алкогольным синдромом плода (каждый случай представлен точкой)

27 % беременных женщин, страдающих алкоголизмом, и лишь у 7—8 % умеренно пьющих.

Rosett и соавторы (1978) утверждают, что в случае воздержания или значительного уменьшения приема алкогольных напитков в последнем триместре беременности дефицит массы тела новорожденных уменьшается.

Средний рост новорожденных с алкогольным синдромом плода также снижен. Он не превышает 44—46 см, что на 5—6 см меньше, чем у здоровых новорожденных.

Гипотрофия и уменьшенный рост у новорожденных с алкогольным синдромом плода остаются в течение длительного времени. В возрасте 1 года такие больные имеют рост 6-месячных, в 5 лет — 3-летних, а массу тела — 2-летних. Значительный дефицит этих показателей нередко обнаруживается в возрасте 5—6 и даже 9 лет и старше. По данным Claggen (1981), рост взрослых мужчин, подвергнутых действию этилового спирта в антенатальный период, не превышает 158—160 см. Отставание массы тела больных детей выражено в большей мере по сравнению с дефицитом роста. Соотношение показателей роста и массы тела у них в соответствии с возрастом представлено на рис. 11.

Микроцефалия у детей с алкогольным синдромом плода

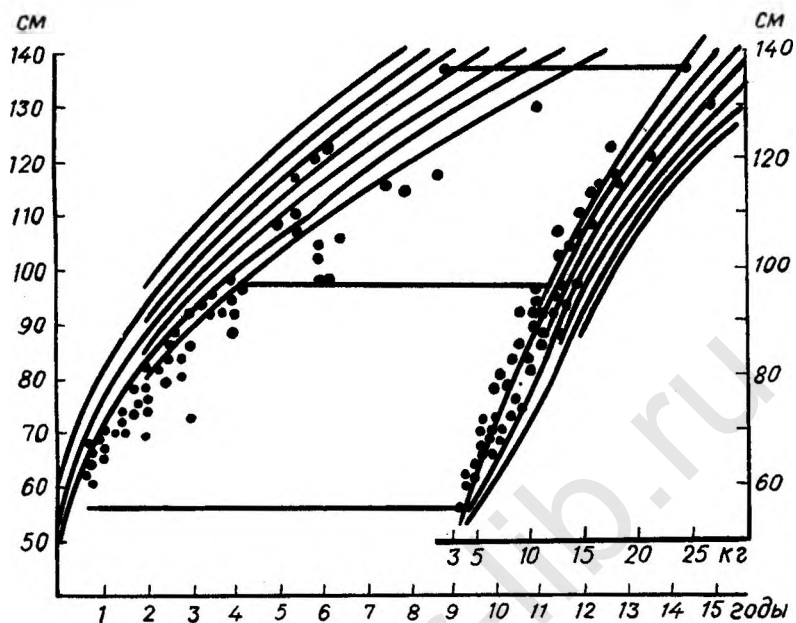


Рис. 11. Распределение показателей роста (слева) и массы тела (справа) у детей с алкогольным синдромом и их соотношение с возрастом (по Kurze, 1976)

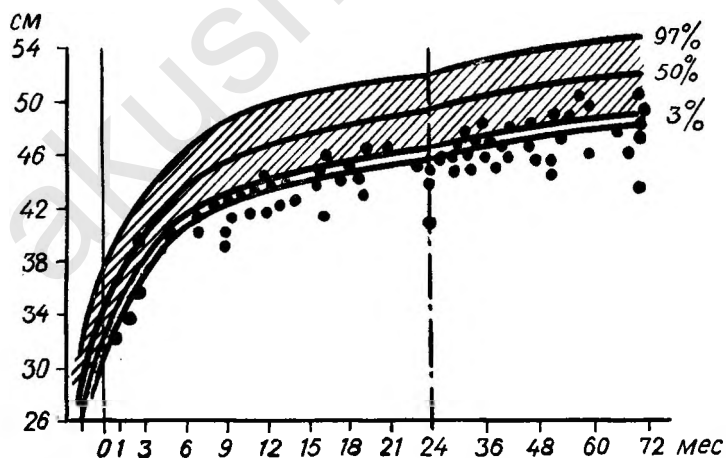


Рис. 12. Распределение показателей окружности головы у детей с алкогольным синдромом плода в возрасте от 1 до 72 мес

обычно проявляется в постнатальный период. При рождении у многих из них размеры головы могут быть нормальными, у остальных окружность ее не превышает 32—33 см (Loseg и соавт., 1982). С возрастом микроцефалия становится все более выраженной (рис. 12). В возрасте 1 года величина головы не превышает величину головы 6-месячных детей, 5 лет — 9-месячных. Микроцефалия у детей, обусловленная хроническим алкоголизмом беременных женщин, встречается в 6 и более раз чаще, чем от других причин (С. З. Пашенков, 1981).

У больных с алкогольным синдромом плода типичными являются нарушения строения лица — асимметрия, удлинение его, узкий лоб, недоразвитый подбородок. Увеличено расстояние между носом и верхней губой, середина лица уплощена. Уже при рождении или на 1—2-м году жизни часто обнаруживают аномалии развития глаз (микрофтальм, эпикантус, птоз, блефарофимоз, страбизм, миопия, истончение верхних век), носа, рта и др. Диаметр глазных яблок нередко не превышает 1 см. Характерно уплощение их, неправильная форма, часто наличие полупрозрачной роговицы. Степень птоза может быть различной: от едва заметного до полного закрытия глаз. При полном двустороннем птозе больным приходится напрягать лобную мышцу и наклонять голову назад, чтобы создать благоприятные условия для зрения. Птоз у таких больных может сочетаться с эпикантом. Последний представляет собой вертикальную складку кожи у внутреннего угла глаза полулунной формы, которая спускается с верхнего на нижнее веко. Она закрывает внутренний угол глаза, иногда — всю глазную щель.

Возможно наличие эзотропии — сходящегося косоглазия. У некоторых больных эта патология проявляется только в случае, когда они смотрят вниз. Для алкогольного синдрома плода характерна также близорукость (Gonzalez, 1981).

Обращает внимание короткий нос с направленными вперед ноздрями, укороченной запавшей спинкой, мощной носогубной складкой. Верхняя губа нередко сильно выдвигается вперед, рот широкий. Может встречаться микрогнатия — малые размеры верхней челюсти, высокое небо, расщелина его, короткая трахея, тонкий надгортанник. Уши часто большие, низко посаженные, растопыренные (Colins, Turner, 1978).

Примерно у каждого 2-го ребенка, страдающего алкогольным синдромом плода, имеются пороки сердца. Наиболее часто встречаются дефекты межжелудочковой и меж-

Таблица 5. Частота и характер нарушений со стороны сердца при алкогольном синдроме плода

Источник	Количество больных	Количество больных с нарушениями со стороны сердца	Характер и частота нарушений
Lesure (1980)	10	3	Дефект межжелудочковой перегородки (2)
Loser, Majewski (1977)	56	16	Дефект межпредсердной перегородки (10), дефект межжелудочковой перегородки (2), стеноз легочной артерии (1)
Dehaene и соавторы (1977)	47	14	Систолический шум или дефект перегородки камер сердца
Dupuis и соавторы (1978)	62	50	Дефект межжелудочковой перегородки (38), дефект межпредсердной перегородки (13), стеноз легочной артерии (1)
Stegg, Woolf (1979)	57	26	Дефект межжелудочковой перегородки (7), стеноз легочной артерии (2), дефект межпредсердной перегородки (1)
Smith и соавторы (1981)	76	31	Дефект межжелудочковой перегородки (20), тетрада Фалло (4), стеноз легочной артерии (2), дефект межпредсердной перегородки (3), незаращение боталлова протока (1)

предсердной перегородок, реже — стеноз легочной артерии, незаращение боталлова протока (табл. 5). Описан и такой комбинированный порок, как дефицит межпредсердной перегородки с дополнительной рудиментарной дугой аорты и аномальными ветвями легочной артерии. Встречаются случаи наличия сердечных шумов без морфологических дефектов. Такие этиологические неясные шумы в области сердца исчезают обычно в возрасте до 6 мес.

В большинстве случаев дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок небольшие, поэтому они не представляют угрозы для жизни. С возрастом они закрываются. Лишь в случае значительных дефектов межжелудочковой перегородки, а тем более межпредсердной, коррекция кровообращения возможна лишь путем хирургического вмешательства. Весьма тяжелыми аномалиями

являются тетрада Фалло, стеноз легочной артерии и незаращение боталлова протока. Если не имеется других дефектов, например незаращения предсердной перегородки, то стеноз легочной артерии является постоянной угрозой для жизни (DeBakey, Gotto, 1977). Незаращение боталлова протока также часто приводит к гибели больных.

Внешние, как правило, легкие аномалии половых органов у больных с алкогольным синдромом плода обнаруживаются относительно часто, примерно у каждого 2-го. Это в первую очередь относится к мальчикам. У них нередко встречается гипоспадия 1-й и 2-й степени, односторонний или двусторонний крипторхизм, скрытые аномалии крайней плоти, псевдогермафродитизм. У девочек на первый план выступают гормонально не обусловленная гиперплазия клитора, удвоение влагалища, гипоплазия больших и малых половых губ. Описан случай отсутствия клитора (Lindog и соавт., 1980). У девочек может задерживаться появление менструации.

Аномалии почек и мочевыводящих путей обычно отмечаются только у больных с тяжелой формой алкогольного синдрома плода, примерно в 12 % случаев (Abel, 1984). Наиболее типичными аномалиями являются отсутствие или гипоплазия правой почки, сращение нижних полюсов почек, двойной мочеиспускательный канал, мегало- и гидроретра, гидронефроз, дивертикулы мочевого пузыря, удвоение уrogenитального синуса, везиковагинальная фистула, киста почечной лоханки и др. Эти нарушения часто сочетаются между собой. Так, умеренно гипопластические почки могут сочетаться с удвоением одной из них и с дополнительным мочеиспускательным каналом; нарушения дифференциации почечной лоханки — с удвоением мочеиспускательного канала и пиелонефритическими изменениями в обеих почках; гидронефроз — с мегауретрами с обеих сторон и др. Очень часто при аномалиях почек и мочевыводящих путей, особенно в первые 2 года жизни, возникает рецидивирующая инфекция (Havers и соавт., 1980).

Еще реже встречаются аномалии печени, по-видимому, в связи с большими компенсаторно-приспособительными возможностями этого органа. У некоторых больных с алкогольным синдромом плода встречается длительная гипербилирубинемия. У одного пациента в возрасте 3 лет обнаружен цирроз печени (Dunigan, Werlin, 1981).

Со стороны костной системы отмечаются такие аномалии, как воронкообразная грудная клетка, срастание тел шейных позвонков, ограничение подвижности в локтевых суставах. Возможны дефекты развития пальцев: искривле-

ние или косое расположение (клинодактилия), укорочение (брахидактилия), сгибательная контрактура V пальца кисти (камптодактилия), недоразвитие концевых фаланг пальцев рук. Иногда встречается фокомелия — отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и (или) кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу, еще реже отмечается амелия — отсутствие конечностей (Van Rensburg, 1981).

В последние годы обращено внимание на наличие у больных алкогольным синдромом плода копчиковой ямки в связи с нарушением развития копчика. Она проявляется в виде хвостового рудимента, исходящего из копчиковой кости. Иногда этот результат настолько выражен, что требуется хирургическая коррекция. Впервые на эту аномалию развития обратили внимание Palmer и соавторы (1974). Majewski (1978) указывает, что она встречается у 46 % больных с алкогольным синдромом плода, а по данным Nestler и соавторов (1982), — почти у 60 %. Эта аномалия может служить дополнительным диагностическим признаком алкогольного синдрома плода, поскольку встречается не только при тяжелой, но и легкой форме заболевания.

У больных с алкогольным синдромом плода нередко обнаруживается неправильное расположение ладонных борозд. По данным R. H. Palmer и соавторов (1974), наиболее типичной является трехпальцевая бороздка, сильно заломленная в промежутке между указательным и средним пальцами. Эта аномалия, по данным Hanson и соавторов (1978), отмечается в 49 % случаев, Majewski (1981), — в 72 %, Clargen, Smith (1978), — в 26—50 % случаев.

Менее частыми проявлениями алкогольного синдрома плода являются вывихи бедра, грыжи (диафрагмальная, пупочная, паховая), гипертрофический стеноз привратника желудка, множественные гемангиомы, гирсутизм в грудном возрасте, тугоухость. Реже встречаются анизокория, тяжелая миопия, добавочные соски молочных желез, эзофагостения, спленомегалия.

У новорожденных с алкогольным синдромом плода в течение ближайших 6—24 ч жизни дыхание учащено, могут возникнуть клонические судороги, наступить кратковременная остановка дыхания, рвота, опистотонус. Повышенная рефлекторная возбудимость, особенно на звуковые раздражители, часто продолжается много дней. У таких детей обычно удлинен желтушный период, нарушен сон. Частым

проявлением заболевания является двигательная дискоординация.

Гипотония мышц в наибольшей степени проявляется у грудных детей, что сопровождается слабостью сосания и глотания. У детей более старшего возраста она менее выражена. Кроме того, у них часто развивается ярко выраженная гиперактивность, нередко в сочетании с легкой атаксией. Запаздывание соматомоторного развития продолжается несколько лет. Особенно четко оно проявляется в первые 2 года жизни, в дальнейшем становится менее заметным, особенно при хорошем уходе за больными. У детей дошкольного возраста неврологические проявления скорее всего сравнимы с минимальной церебральной дисфункцией. Появление церебрального пареза рассматривается как неврологическое осложнение. У женщин, страдающих алкоголизмом, риск такого осложнения у их потомства значителен (Volegard и соавт., 1979). Повреждения головного мозга у детей с алкогольным синдромом плода, сопровождающиеся судорогами, встречаются редко даже в случае очень тяжелого течения заболевания (Claggen, Smith, 1978; Majewski, 1981).

В отечественной литературе наиболее полное описание клиники алкогольного синдрома плода дано Е. В. Усовой и соавторами (1981), обследовавшими 8 детей в возрасте от 8 до 14 лет. У всех больных имелись характерные краниофациальные нарушения, сочетавшиеся в ряде случаев с такими аномалиями развития, как дефект межжелудочковой перегородки, расщелина нёба, Spina bifida, а также умственная отсталость. Дизэмбриологические стигмы проявлялись в микрофтальме, блефарофимозе, двустороннемптозе и эпикантусе, гипертелоризме, телеканте, конвексном профиле, наличии выпуклого лба, резко уплощенного переносья и спинки носа, недоразвития нижней челюсти, некоторой пирамидной и мозжечковой недостаточности.

Наиболее тяжелым проявлением алкогольного синдрома плода является нарушение психического развития. Даже при отсутствии явных внешних признаков заболевания дети, родившиеся в семьях алкоголиков, часто страдают эпилепсией, олигофренией, аномалиями зрительного и слухового анализаторов, расстройствами речи, неврозами. Последние проявляются ночным недержанием мочи, беспокойством, страхом, напряжением, скованностью. Им свойственны агрессивность, плохая приспособляемость, склонность к бродяжничеству и правонарушениям. Кроме слабоумия — характерного проявления алкогольного синдрома плода — у большинства больных в течение 1-го года

жизни обнаруживают общее двигательное возбуждение как следствие запаздывания развития и становления тормозных механизмов мозга. В этом и более старшем возрасте такие дети ни на минуту не остаются спокойными. Они постоянно находятся в движении: ерзают головой о подушку, покачивают верхней частью тела, не в состоянии задержаться на одном месте, бесцельно бегают вокруг любого предмета, лезут на стол, стулья и т. д. Их невозможно занять чем-либо на более или менее длительное время. В детских дошкольных учреждениях и школах они постоянно нарушают порядок, учатся очень плохо. Отставание в учебе обусловлено не только олигофренией, но и беспокойством и неспособностью к концентрации внимания. Большинство таких детей подлежит обучению лишь в специальных школах. Алкоголизм беременных женщин часто проявляется у потомства дефектами речи. Нарушение умственного развития характерно почти для всех больных с алкогольным синдромом плода, а тяжелая психическая отсталость — для каждого 3-го.

По данным Л. С. Куниковской (1980), основанным на анализе результатов обследования 613 женщин, больных хроническим алкоголизмом, олигофрения среди потомства таких больных встречается у каждого 3-го ребенка, то есть в 10 раз чаще, чем в общей популяции. У детей, родившихся от женщин, находящихся на I стадии алкоголизма (1-я группа), психическое состояние характеризуется постоянным эйфорическим настроением, дурашливостью, расторможенностью, болтливостью. В возрасте старше 12 лет эти симптомы обычно усиливаются, появляется сексуальная расторможенность, особенно у девочек. Для детей, матери которых во время беременности находились на II стадии алкоголизма (2-я группа), характерны агрессивность, жестокость. У них преобладает угрюмо-злое настроение, преимущественно у мальчиков. Они рано совершают правонарушения, поэтому в возрасте 10—12 лет уже, как правило, состоят на учете в детской комнате милиции и в комиссии по делам несовершеннолетних. Из-за повышенной агрессивности такие дети опасны для окружающих. Социальная реабилитация их весьма затруднена. Частота алкогольного синдрома плода в зависимости от стадий алкоголизма женщин представлена в табл. 6.

Предложено ряд классификаций алкогольного синдрома плода, в основу которых положен принцип тяжести заболевания или преимущественность тех или иных проявлений. Сеагрен и соавторы (1978) предложили выделять следующие формы заболевания: центрально-нервную дис-

Таблица 6 Частота алкогольного синдрома плода (по Л. С. Куниковской, 1980)

Выраженность синдрома	Группа обследованных			
	1-я		2-я	
	абс (n-25)	%	абс (n-39)	%
Выраженный	12	48	23	59
Средней степени	4	16	7	18
Стертые формы	3	13	4	10
Отсутствие	6	24	5	13

функцию, дисфункцию роста, черепно-лицевой дисморфизм и др. Majewsky (1978) различает 3 степени пренатального нарушения развития: легкую (I степень), среднюю (II степень) и тяжелую (III степень). У больных с алкогольным синдромом плода III степени заболевание протекает наиболее тяжело. При этой форме обнаруживают практически все признаки, характерные для данной патологии. Весьма выражен черепно-лицевой дисморфизм. Для II степени характерна средняя тяжесть течения заболевания. Как правило, у больных имеются все основные симптомы, в том числе заметные признаки нарушений строения лица и черепа. В свою очередь, у лиц с алкогольным синдромом плода I степени на первый план выступают пре- и постнатальная гипотрофия и микроцефалия, некоторые другие нарушения развития. Признаки черепно-лицевого дисморфизма обычно проявляются слабо, часто скрыто. В раннем возрасте нередко имеется значительная гиперактивность. Нарушения психического развития проявляются у большинства этих больных, но в незначительной степени.

По данным Nestler и соавторов (1982), основанным на результатах обследования 71 больного с алкогольным синдромом плода, заболевание I степени тяжести встречается наиболее часто — в 43,7 % случаев, II — в 33,8 %, III степени — в 22,5 % случаев. Грубые аномалии развития (расщепление нёба и др.) встречаются у большинства детей лишь в III степени заболевания. Пороки сердца, как и психическая неполноценность, встречаются при любой степени тяжести алкогольного синдрома плода, хотя чаще и более выражено — у лиц с тяжелой формой заболевания.

Л. С. Куниковская (1980) также различает 3 степени алкогольного синдрома плода: выраженная степень, когда у больных имеется не менее 8—10 грубых дисгений: средняя степень — комплекс из 6—8 стигм при менее ярком

клиническом проявлении; стертая форма — включает 4—6 дизэмбриогений.

Диагноз алкогольного синдрома плода устанавливают на основании данных анамнеза, особенностей течения беременности и родов, состояния ребенка в постнатальный период клинической симптоматики, наличия аномалий и др. Ведущее значение имеет клиника заболевания. Однако в связи с полиморфизмом клинических проявлений алкогольного синдрома плода в ряде случаев диагностика затруднена. Как уже отмечалось, ни один из многочисленных признаков, встречающихся при этом заболевании, не является специфическим. Поэтому диагноз может быть поставлен лишь путем учета комплекса характерных симптомов. Конечно, диагностика облегчается в случае наличия выраженных дефектов внутриутробного развития. И напротив, при слабо выраженных проявлениях алкогольного синдрома плода диагноз поставить трудно.

Весьма важно выяснить вопрос об употреблении алкогольных напитков во время беременности, а также о курении, приеме лекарственных препаратов, наркотиков и др.

Обращают внимание на продолжительность беременности, время появления шевеления плода, его частоту и силу, наличие физических и психических травм во время беременности и родов. Определяются способ рождения ребенка, показатели по шкале Апгар, масса тела и рост новорожденного, окружность головы, состояние плаценты, пуповины, амниотической жидкости и др. При анализе течения постнатального периода обращают внимание на метод вскармливания ребенка, динамику развития (рост, масса тела и окружность головы ежемесячно), особенности поведения и др.

Следует учитывать, что задержка роста плода возможна не только при употреблении алкогольных напитков во время беременности. Она может быть обусловлена хромосомными aberrациями, хронической гипертензией, заболеваниями почек, тяжелым сахарным диабетом, пороками сердца у беременной женщины. У некоторых детей ингибция роста является транзиторной. После рождения их физическое развитие может быстро восстановиться (Hill, 1978).

При обследовании новорожденных и детей более старшего возраста учитываются любые отклонения и аномалии, выражение лица, наличие микроцефалии, микрофтальма, размер глазной щели, гиперактивность, активность сосания, темп развития, психический статус.

Диагностика алкогольного синдрома плода базируется главным образом на наличии нарушений внутриутробного развития в сочетании с черепно-лицевым дисморфизмом.

Несмотря на значительные индивидуальные отличия в строении головы, особенно лицевой части ее, обычно встречающиеся нарушения у детей с алкогольным синдромом плода имеют свои особенности. Наиболее важной из них следует считать множественность нарушений. Кроме того, некоторые аномалии строения лицевой части головы имеют определенное диагностическое значение. Claggen и Smith (1978) отмечают, что укороченная глазная щель, гипопластическая верхняя губа с красной каймой и уменьшенная носогубная складка являются наиболее характерными нарушениями для алкогольного синдрома плода. Majewsky (1981) считает таковыми аномалии развития верхней губы в сочетании с наличием короткого вздернутого носа. Rabinowicz (1981) наиболее характерным и постоянным проявлением этого заболевания называет извилистость артериальных и венозных сосудов сетчатки. Этот признак был отмечен автором у 16 из 17 обследованных больных; Root и соавторы (1975) наблюдали его у 3 из 4 пациентов. Диагностическое значение может иметь и косоглазие в связи с резким смещением в сторону одного из глаз. Черепно-лицевой дисморфизм сочетается с кардиоваскулярными аномалиями (дефектами межжелудочковой и межпредсердной перегородок, незаращением артериального протока, комбинированными пороками сердца), аномалиями конечностей (неполное разгибание в локтевых суставах, аномальное положение пальцев, дисплазия тазобедренных суставов), нарушениями развития половых органов (гипоспадия, крипторхизм, гипопластические малые половые губы и др.).

Наиболее информативны в этом плане данные исследований, произведенных на аппарате «Малыш». Весьма важные, а подчас решающие сведения о состоянии плода, плаценты, могут быть получены при ультразвуковом сканировании на аппарате «Алока», а также фоно- и электрокардиографии в динамике беременности. Целесообразна также электроэнцефалография новорожденного для определения состояния головного мозга, рентгенологическое обследование скелета и др.

В связи с тем что у новорожденных, матери которых во время беременности употребляли алкогольные напитки, на ЭЭГ обнаружена выраженная синхронизация ритма сна и другие нарушения, считают, что электроэнцефалография является наиболее чувствительным методом диагностики

алкогольного синдрома плода (Chernick и соавт., 1983). Из лабораторных методов исследования важное значение имеет определение содержания этилового спирта, карбокси-гемоглобина и никотина в крови беременных женщин и крови сосудов пуповины, эстриола в моче. Другие данные лабораторных исследований (анализ хромосом, крови, определение сывороточных ферментов) диагностического значения не имеют (Loseg и соавт., 1982).

При наличии врожденных аномалий у ребенка следует исключить кровное родство родителей.

Множественность проявлений алкогольного синдрома плода вынуждает дифференцировать его со многими другими нарушениями, в частности, следствием курения и нерационального питания во время беременности, результатом действия лекарственных средств, особенно наркотиков, вирусными и инфекционными заболеваниями, хромосомными синдромами (болезнь Дауна и др.).

Следует учитывать, что многие факторы внешней среды, подобно этиловому спирту, могут нарушать развитие эмбриона, что нередко приводит к гибели его или рождению детей с аномалиями (А. П. Кирюшенков, 1978). Из этих факторов наиболее опасными являются ионизирующее излучение, температура внешней среды, недостаток кислорода в воздухе и нарушение доставки его эмбриону, неполноценное питание, некоторые химические вещества. Описаны случаи возникновения аномалий развития потомства у женщин, которые в ранние сроки беременности лечились радиом или рентгеновскими лучами. Даже кратковременное повышение или снижение температуры тела на 2—4 °С может привести к гибели эмбриона или рождению детей с аномалиями. Недостаток кислорода в воздухе вызывает замедление роста плаценты, нарушение кровообращения в ней, что может привести к аномалиям развития. По этой причине в высокогорных районах уродства встречаются чаще, чем у людей, живущих на равнинах. Учащено рождение детей с пороками развития у женщин с сердечно-сосудистой недостаточностью, а также в случаях маточных кровотечений во время беременности.

Из лекарственных препаратов наиболее опасными являются средства, применяющиеся для лечения злокачественных новообразований (меркаптопурин, метотрексат, фторурацил и др.). К веществам с менее выраженной тератогенной активностью относят половые гормоны, дифенин, кортикостероиды, антикоагулянты, акрихин, хинин и др. (А. П. Кирюшенков, 1978; Abel, 1984).

Алкогольный синдром плода следует дифференцировать и с нарушениями развития, индуцированными некоторыми гормональными препаратами, особенно стероидной структуры. Эстрогены в больших дозах, используемые в период с 10-й по 15-ю неделю беременности, то есть в период, когда происходит формирование половых органов, могут вызвать у эмбрионов мужского пола ложный гермафродитизм. Применение во время беременности андрогенов, прегнина или синтетических противозачаточных прогестинов сопряжено с опасностью возникновения у плодов женского пола признаков ложного мужского гермафродитизма. Врожденный зоб, чаще без нарушения функции щитовидной железы, реже с явлениями гипотиреоза, причем значительно выраженного, может возникнуть под влиянием метилтиоурацила, мерказолила и др.

Избыток витамина А во время беременности может стать причиной развития аномалий мозга, глаз, нёба, скелета (Ibanez, 1975). По-видимому, передозировка и других витаминов также может привести к нарушению внутриутробного развития организма. В экспериментах на животных показано, что при гипо- и гипervитаминозах могут развиваться различные аномалии эмбриона и плода (А. П. Кирющенко, 1978).

Длительное лечение варфарином беременных женщин может привести к микроцефалии и аномалиям лобной части черепа, скелета и др. (Shaul, Hall, 1977). Акрихин может индуцировать такие аномалии развития, как *Spina bifida*, гидронефроз, атрезию почек, а хинин — микро- и гидроцефалию, аномалии костной системы и внутренних органов (А. П. Белкина, 1958).

Курение и нерациональное питание сказывается на потомстве преимущественно в дефиците роста. Внутриутробное развитие организма резко нарушается при недостаточном содержании в пище незаменимых аминокислот и витаминов. При авитаминозе А и В происходит рассасывание эмбрионов. Недостаток фолиевой кислоты приводит к гидроцефалии, аномалиям глаз, губ, а рибофлавин — к аномалиям скелета.

Сходными с некоторыми проявлениями алкогольной эмбриопатии являются нарушения развития эмбриона и плода в связи с перенесенными беременной женщиной инфекционными заболеваниями. Часто у детей, матери которых перенесли краснуху в первые 3 мес беременности, обнаруживается триада Грегга — катаракта, глухота и пороки сердца. Встречаются также микроцефалия, нарушение развития скелета и черепа. Аномалии развития возникают в

связи с перенесенным эпидемическим гепатитом, мононуклеозом, полиомиелитом, гриппом, сифилисом и др. После перенесенного токсоплазмоза, даже скрыто протекавшего, возможно рождение детей с аномалиями головного мозга.

ПРОФИЛАКТИКА АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА ПЛОДА

Профилактика алкогольного синдрома плода состоит в недопущении приема любых алкогольных напитков накануне зачатия, а также в течение всей беременности. Необходимо помнить, что никакими лекарственными средствами, как и другими врачебными приемами, невозможно предупредить рождение детей с алкогольным синдромом плода. Отсюда следует, что универсальным приемом профилактики этого заболевания является трезвый образ жизни.

Каждая женщина репродуктивного возраста должна твердо знать, что алкоголь наносит непоправимый ущерб потомству, семье, государству. Ошибочно полагать, что алкогольный синдром плода можно предупредить путем ограничения употребления алкоголя во время беременности. Только полное воздержание от приема любых алкогольных напитков, включая пиво, натуральные вина, в течение всей беременности, особенно на 3—8-й неделях, гарантирует от пагубного воздействия этилового спирта на потомство, предупреждает рождение детей с алкогольным синдромом плода.

Доказано, что опасная концентрация ацетальдегида в организме беременной женщины, как и в органах и жидкостях эмбриона, может создаваться не только при употреблении больших количеств алкогольных напитков. Эта концентрация обычно поднимается до критического уровня у женщин с генетически детерминированной недостаточностью активности АльДГ, а тем более при хроническом алкоголизме. В этом случае минимальное количество алкоголя может причинить эмбриону непоправимый вред. Поэтому только полное воздержание от приема любых алкогольных напитков предупреждает рождение детей с алкогольным синдромом. Недопустим прием алкогольных напитков (в том числе натуральных вин, пива) перед зачатием обоими партнерами, по крайней мере, в течение 2 нед.

Концентрация ацетальдегида в крови и тканях беременных женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками,

резко возрастает в случае лечения их многими лекарственными средствами, особенно тетурамом, производными нитрофурана (фуразолидоном, фурадолином), метронидазолом, прокарбазином, акрихином, бутадиионом, левомицетином, пирогаллолом, этакриновой кислотой, изониазидом, никотиновой кислотой и др. Поэтому следует строго предупреждать беременных женщин, что при лечении этими препаратами прием алкогольных напитков, даже в небольших количествах, недопустим, что в таких случаях риск рождения детей с алкогольным синдромом плода резко возрастает. Кроме того, создается серьезная угроза и для беременной женщины. Так, на фоне лечения тетурамом уже через 5—15 мин после приема этилового спирта могут возникнуть резкое покраснение лица, шеи, верхней части груди, гиперемия конъюнктивы и склер глаз. Появляются потливость, гиперсаливация, тошнота, рвота и боль в животе, чувство стеснения в груди, боль в области сердца, одышка, шум в голове, пульсация сосудов, озноб. Как проявление тяжелой реакции отмечается падение артериального давления, особенно диастолического, с рефлекторной тахикардией. Иногда эти нарушения развиваются молниеносно и могут привести к смерти от коллапса.

В процессе чтения лекций и проведения бесед о вреде алкогольных напитков для беременных женщин и их потомства следует каждый раз напоминать, что алкоголизм мужчин так же пагубно отражается на здоровье потомства. Зачатие в пьяном состоянии мужчины не приводит к возникновению алкогольного синдрома плода, но может привести к гипотрофии его и рождению детей с психической неполноценностью, нередко весьма тяжелой. Среди алкогольных напитков наиболее токсичными являются продукты кустарного изготовления (самогон и др.). Высокая токсичность этих суррогатов определяется наличием в них таких продуктов спиртового брожения, как сивушные масла, а также изопропилового, амилового, бутилового и изобутилового спиртов, ацетальдегида, уксусно-этилового и масляно-этилового эфира, пиридина, фурфурола и др. Если токсическое действие этилового спирта принять за 1, то для сивушных масел оно составит 19, а для фурфурола — 83.

Потенцирует эмбрио- и фетотоксичность этилового спирта злоупотребление напитками, содержащими значительное количество кофеина, особенно кофе. Такие напитки отрицательно сказываются на течении беременности и родов: чаще происходят спонтанные выкидыши, мертворождаемость, преждевременные роды и др.

Беременных женщин с отягощенным алкогольным анамнезом, тем более страдающих хроническим алкоголизмом, начиная с первого посещения женской консультации, следует отнести к группе высокого риска. При поступлении их в родильные дома необходимо назначать лечение слабости родовой деятельности и возможного кровотечения, принять меры по предупреждению возможной внутриутробной гипоксии плода и недостаточности дыхания новорожденного. В свою очередь, детей, родившихся от женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками, также необходимо отнести к группе повышенного риска в связи с высокой их уязвимостью и замедленной адаптацией к новым условиям существования.

Женщин, больных алкоголизмом, следует убеждать в необходимости воздерживаться от беременности до полного выздоровления. В случае наступления беременности у таких больных целесообразно искусственное ее прерывание. Только такая мера может предотвратить рождение детей с алкогольным синдромом плода. Некоторые авторы утверждают, что хронический алкоголизм женщины следует считать показанием к стерилизации (Piegog и соавт., 1979).

В женских консультациях, поликлиниках, медико-санитарных частях необходимо знать всех беременных (и небеременных) женщин, злоупотребляющих алкогольными напитками. Такие сведения для консультаций могут быть получены от акушерок, которые обслуживают беременных женщин на своем участке.

Известно, что даже простая информация женщин о вреде алкоголя для женского организма и потомства оказывается эффективной. В США была проведена сравнительная оценка потребления спиртных напитков 1529 беременными женщинами в 1974—1975 гг. и 1413 беременными женщинами в 1980—1981 гг., то есть спустя 6 лет после появления в печати первого сообщения об алкогольном синдроме плода. Оказалось, что через 6 лет количество женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности, уменьшилось с 81 до 42 %.

Запрет на потребление алкогольных напитков должен быть распространен и на весь период грудного вскармливания.

Профилактика алкогольной эмбриопатии предусматривает также ограничение отрицательного действия на беременную женщину факторов риска, особенно курения. Необходимо систематически информировать женщин репродуктивного возраста о вредном воздействии курения на рост и развитие эмбриона и плода. В последние годы установ-

лено, что курение во время беременности потенцирует поражения будущего ребенка (Вагг и соавт., 1984). Даже само по себе курение приводит к снижению массы плода и к увеличению перинатальной смертности. Считают, что дети женщин, которые во время беременности выкуривают по 10 и более сигарет в день, имеют дефицит массы тела в момент рождения в среднем 200 г. В дальнейшем их развитие также задерживается.

Курение беременной женщины приводит к гипоксии плода, при которой нарушается функция моноаминовых и пептидных нейромедиаторных систем головного мозга, что отрицательно сказывается на развитии плода.

По данным П. Мишева и соавторов (1978), основанным на анализе обследования 2122 курящих женщин, табачный дым неблагоприятно влияет не только на эмбриональное развитие, но и на здоровье беременной женщины. Курящие женщины чаще страдают гинекологическими и общими заболеваниями. У них чаще происходят выкидыши и преждевременные роды. Частота кровотечений в предродовой период у курящих женщин возрастает примерно вдвое. У них чаще приходится прибегать к стимуляции родовой деятельности.

Методом световой и электронной микроскопии установлено наличие ишемии плаценты у курящих женщин из-за сужения сосудов, вызванного действием никотина. Обнаружены тенденция к недостаточности сосудисто-синцитиальных мембран, утолщение базальной мембраны трофобласта, дистрофия эндотелиальных клеток ворсинчатых капилляров.

Следует учитывать, что токсичность табачного дыма определяется не только действием никотина. В табачном дыме присутствует более 186 токсических веществ. Это окись углерода, сажа, бензпирен, муравьиная и уксусная кислоты, окись азота, аммиак, мышьяк, синильная кислота, формальдегид, сероводород, фенол, акролеин, стирол, дициан, ацетилен, окись этилена, двуокись углерода и другие вещества, в том числе радиоактивные. Все эти токсины приводят к кислородной недостаточности, тормозят окислительные процессы в тканях, раздражают слизистую оболочку дыхательных путей. Они оказывают канцерогенное, тератогенное, эмбриотоксическое, фетотоксическое и мутагенное действие (М. Т. Дмитриев, 1982).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Активность алкогольдегидрогеназы сыворотки крови человека и животных при острой и хронической алкогольной интоксикации / Бородкин Ю. С., Бокий И. В., Усатенко М. С. и др. // Фармакология и токсикология.— 1985.— Т. 48.— № 3.— С. 99—103.

Алкогольный синдром плода / Скакун Н. П., Воронцов А. А., Скакун Г. К. и др. // *Вопр. охр. мат.*— 1980.— № 4.— С. 58—62.

Балика Ю. Д., Карташева В. Е., Скосырева А. М. Воздействие алкогольной интоксикации беременных крыс на систему кроветворения их потомства // *Акушерство и гинекология.*— 1982.— № 9.— С. 55—57.

Барилляк И. Р., Козачук С. Ю., Андрашко В. В. Эмбриолетальная активность этанола в эксперименте // *Фармакология и токсикология.*— 1980.— № 3.— С. 384.

Барилляк И. Р., Козачук С. Ю. Динамика цитогенетического эффекта этанола / *Цитология и генетика.*— 1980.— № 5.— С. 48—51.

Бодяжина В. И. Вопросы этиологии и профилактики нарушений, развития плода.— М.: Медгиз, 1963.— 127 с.

Вегхейн П. В., Лейтнер Л. Алкогольный синдром плода // *Акушерство и гинекология.*— 1981.— № 1.— С. 36—37.

Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Медицина, 1972.— 252 с.

Значение половых различий экспериментальных животных для фармакокинетики этанола и ацетальдегида / Андропова Л. М., Ушакова М. М., Кудрявцев Р. В. и др. // *Фармакология и токсикология.*— 1982.— № 5.— С. 101—105.

Казарновская М. Л., Василос А. Ф., Дмитриенко В. Д. Мутагенное действие этилового спирта на культуру клеток человека // I Всесоюз. съезд судебных медиков (Киев, сент., 1976 г.) Тез. докл.— К.: Здоров'я, 1976.— С. 594—595.

Кершенгольц Б. М., Рогожин В. В. Влияние мецсубъединичного взаимодействия в алкогольдегидрогеназе из печени лошади на кинетику окисления этанолом // *Биохимия.*— 1979.— № 4.— С. 661—671.

Кирющенков А. П. Влияние вредных факторов на плод.— М.: Медицина, 1978.— 216 с.

Козачук С. Ю., Барилляк И. Р. Ультраструктурная и гистохимическая характеристика эмбриональных гепатоцитов при действии этанола // *Цитология и генетика.*— 1982.— № 5.— С. 59—68.

Копылова Т. А., Майоре А. Я. Перекисное окисление липидов печени крыс при острым и хроническом отравлении этанолом // *Вопросы биохимии патологических процессов.*— Рига: Б. и., 1979.— С. 24—27.

Кудрин А. Н., Скакун Н. П. Плод, новорожденный и лекарства.— М.: Знание, 1982.— 64 с.

Куниковская Л. С. Клиническая характеристика олигофрении алкогольно-эмбриопатического генеза // *Журн. невропатол. и психиатр.*— 1980.— № 3.— С. 417—422.

Лебедев С. П. Морфология и патогенез висцеральных проявлений хронического алкоголизма // *Арх. пат.*— 1982.— № 5.— С. 80—86.

Лисковский О. В. Изучение наследственной предрасположенности к алкоголизму с помощью генетических маркеров / *Биологические основы алкоголизма.*— М.: Медицина, 1984.— С. 155—157.

Лихтанский Г. П. Влияние алкоголизма на потомство // *Врач. дело.*— 1975.— № 2.— С. 138—139.

Нуралиев Ю. А., Исаева В. А. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на проницаемость субклеточных структур гепатоцитов // *Пат. физиол.*— 1980.— № 1.— С. 64—66.

Обе Дж., Бик Б., Ристов Х. Действие различных альдегидов на хромосомы // XIV Международный генетический конгресс (Москва, 1978 г.): Тез. докл.— М.: Наука, 1978.— Ч. 2.— С. 264.

Пащенко С. З. Об алкогольных эмбриопатиях // *Акушерство и гинекология.*— 1981.— № 1.— С. 35—36.

Попова Э. Н. Влияние алкоголя на потомство // *Журн. невропатол. и психиатр.*— 1983.— № 2.— С. 115—126.

Попова Э. Н. Ультраструктура нейронов и межнейрональных связей сенсомоторной коры у потомства алкоголизированных крыс // *Бюл. экспер. биол.*— 1984.— Т. 98.— № 12.— С. 743—746.

Романова М. В., Ерхов И. С. К вопросу о влиянии алкоголизма на потомство // *Актуальные вопросы психиатрии.*— Саратов: Б. и. 1973.— С. 189—194.

Скакун Н. П. Кинетика и тератогенное действие этилового алкоголя // *Акушерство и гинекология.*— 1981.— № 1.— С. 12—15.

Скосырева А. М. О действии алкоголя на потомство // *Акушерство и гинекология.*— 1977.— № 1.— С. 8—11.

Скосырева А. М. Сравнительное изучение прямого эмбриотоксического действия алкоголя и его метаболита ацетальдегида в период органогенеза // *Акушерство и гинекология.*— 1982.— № 1.— С. 49—50.

Скосырева А. М., Балика Ю. Д., Карташова В. В. Влияние этилового алкоголя на развитие эмбриона и плода в эксперименте // *Акушерство и гинекология.*— 1981.— № 1.— С. 38—39.

Скосырева А. М., Смольникова Н. И. Обучение и память при антенатальном воздействии алкоголя // *Фармакол. и токсикол.*— 1982.— № 6.— С. 66—68.

Стехун Ф. И. Еще раз к вопросу о влиянии алкоголя на мужские половые железы // *Журн. невропатол. и психиатр.*— 1981.— № 5.— С. 769—771.

Тимошенко Л. В. Влияние алкоголя и курения табака на репродуктивную функцию человека.— К.: Знание, 1979.— 17 с.

Фармакокинетика этанола при наркотическом действии и эндогенный этанол у крыс-самок / Андропова Л. М., Ушакова М. М., Кудрявцев Р. В. и др. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 1982.— № 12.— С. 60—62.

Шишов В. И. Некоторые метаболические эффекты этилового алкоголя и пути их коррекции // *Фармакол. и токсикол.*— 1978.— № 2.— С. 230—235.

Шишов В. И. Изменения функционального состояния коры надпочечников под влиянием алкогольной интоксикации // *Фармакол. и токсикол.*— 1972.— № 4.— С. 481—486.

Яворский В. М. Экспериментальные данные о состоянии функции печени потомства при различных вариантах этаноловой интоксикации родителей // *Здравоохранение (Кишинев).*— 1982.— № 5.— С. 33—35.

Яворский В. М., Сорокина А. В., Любимов Б. И. Изучение механизма токсического действия алкоголя на репаративную регенерацию печени // *Фармакол. и токсикол.*— 1982.— № 2.— С. 111—115.

Abel E. L. Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects.— New York, London, 1984, 246 p.

Ammann A. Y., Wara D. W., Cowan M. Y. et al. The DiGeorge syndrome and the fetal alcohol syndrome.— *Amer. J. Diseases Child.*, 1982, 136, N 10, p. 906—908.

- Badr F. M., Badr R. S.* Induction of dominant lethal mutation in male mice by ethyl alcohol.—*Nature*, 1975, 253, N 5487, p. 134—136.
- Ballesta F., Cruz M.* Síndrome alcohólico fetal y alteraciones cromosómicas.—*Arch. pediat.*, 1978, 29, N 5, p. 435—443.
- Beaumont T.* Remarks made in opposition to the views of Dr. Cluttbuck.—*Lancet*, 1841—1842, N 2, p. 340—343.
- Bessey W. E.* On the use of alcoholic stimulants by nursing mothers.—*Canad. Med. Rec.*, 1972, 1, p. 195—200.
- Bierich Y. R., Majewski F., Michaelis R., Tillner I.* Über das embryofetale Alkoholsyndrom.—*Z. Kinderheilk.*, 1976, 121, N 3, S. 155—177.
- Birsch Y.* Perspektiven der Alkoholforschung.—*Ernähr-Umschau*, 1983, 30, N 4, S. 132—135.
- Borges S., Lewis P. D.* Effects of ethanol of postnatal cell acquisition in the rat cerebellum.—*Brain Res.*, 1983, 271, N 2, p. 388—391.
- Boss M.* Zur Frage der erbbiologischen Bedeutung des Alkohols.—*Mtschr. Psychiat. Neurol.*, 1929, 72, S. 264—292.
- Bregman A. A.* Cytogenetic effects of ethanol in human leukocyte cultures.—*EMS Newslett.*, 1971, N 4, p. 35—36.
- Brien Y. F., Loomis Ch. W., Tranmer Y., McGrath M.* Disposition of ethanol in human maternal venous blood and amniotic fluid.—*Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1983, 146, N 2, p. 181—186.
- Chernick V., Childiaeva R., Ioffe S.* Effects of maternal alcohol intake and smoking on neonatal electroencephalogram and anthropometric measurements.—*Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1983, 146, N 1, p. 41—47.
- Collins E., Turner G.* Six children affected by maternal alcoholism.—*Med. J. Aust.*, 1978, 2, N 14, p. 606—608.
- Edwards G.* Alcohol and advice to the pregnant woman.—*Brit. Med. J.*, 1983, 6361, p. 247—288.
- Elbel H., Schleyer F.* Blutalkohol. Stuttgart, 1956.
- Ellingboe Y., Mendelson Y. A.* Biochemical pharmacology of alcohol.—*In: Psychotrop. Agents. Pt 3, Alcohol and Psychotomimetics, Psychotrop. Eff. Cent. Acting Drugs.* Berlin e. a., 1982, p. 209—237.
- Fenna D., Schefer O., Mix L.* Ethanol metabolism in various racial groups.—*Canad. Med. Ass. J.*, 1971, 105, p. 471—475.
- Fetal effects of maternal alcohol use.*—*YAMA*, 1983, 249, N 18, p. 2517—2521.
- Chishan F. K., Greene A. L.* Fetal alcohol syndrome: failure of zinc supplementation to reverse the effect of ethanol on placental transport of zinc.—*Pediat. Res.*, 1983, 17, N 7, p. 529—531.
- Halliday H. L., McReid M., McClure G.* Results of heavy drinking in pregnancy.—*Brit. J. Obstet. and Gynecol.*, 1982, 89, N 11, p. 892—895.
- Harlap S., Shiono P. H.* Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester.—*Lancet*, 2, N 8187, p. 173—176.
- Henderson G., Patwardhan R. V., Mcleroy S., Schenker St.* Inhibition of placental amino acid uptake in rats following acute and chronic ethanol exposure.—*Alcoholism*, 1982, 6, N 4, p. 495—505.
- Hervias B., Deudezo Y., Rico S.* et al. Malformaciones producidas por el alcohol—*Toko-ginecol. pract.*, 1983, 42, N 477, p. 69—76.
- Hill D. E.* Physical growth and development after intrauterine growth retardation.—*J. Reprod. Med.*, 1978, 21, N 5, p. 335—342.
- Hinckers H. Y.* The influences of alcohol of the fetus.—*J. Perinat. Med.*, 1978, 6, p. 3—14.
- Holland M. W.* Alcohol and the unbornchild: the fetal alcohol syndrome.—*Int. J. Environ. Stud.*, 1981, 17, N 1, p. 67—71.
- Holtorfj Y., Hinkel G. R.* Alkohol-Embryopathie.—*Zbl. Gynäkol.*, 1981, 103, N 14, p. 785—796.

- Holzman I. R.* Fetal alcohol syndrome. (FAS) — a review.— *J. Children Contemp. Soc.*, 1982, 15, N 1, p. 13—19.
- John C., Cate F. V., Hedrick R.* et al. Fetal alcohol syndrome and lactic acidosis.— *Clin. Chem.*, 1983, 29, N 6, p. 1320.
- Jones K. L., Smith D. W.* Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy.— *Lancet*, 1973, 2, p. 999—1001.
- Jones K. L., Smith D. W., Streissguth A. P., Myrianthopoulos N. C.* Outcome in offspring of chronic alcoholic women.— *Lancet*, 1974, 1, p. 1076—1078.
- Kaminski M.* Consommation d'alcool des femmes enceintes et issue de la grossesse.— *Cah. ntr. et die't.*, 1981, 16, N 1, p. 41.
- Koivula T., Koivusalo M., Lindros K. O.* Liver aldehyde and alcohol dehydrogenase activities in rat strains genetically selected for their ethanol preference.— *Biochem. Pharmacol.*, 1975, 24, p. 1807.
- Lemoine P., Haronseus H., Borteyru Y. P., Menuet Y.*—C. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observées à propos de 127 cas.— *Quest. Med.*, 1968, 25, p. 476—482.
- Long Y. F.* Use and abuse of alcohol.— *Trans. Med. Soc. N. C.*, 1979, 26, p. 87—100.
- Löser H., Wiedom M., Pfefferkorn Y. R.* Diagnostik der Alkoholem-bryopathie — Bericht über 53 betroffene Kinder.— *Diagnostik*, 1982, 15, N 14, p. 1029—1035.
- Majewski F.* Über schädigende Einfluss des Alkohols auf die Nachkommen.— *D. Nervenarzt*, 1978, 49, S. 410—416.
- Majdecki T., Beskid M., Skladzinski Y.* et al.— *Materia med. pol.*, 1976, 8, p. 365—370.
- Mandell W., Miller C. M.* Male sexual disfunction as related to alcohol consumption a pilot study.— *Alcoholism*, 1983, 7, N 1, p. 65—69.
- Mankes R. F., Rosenblum I., Benitz K.—F.* et al. Teratogenic and reproductive effects of ethanol in long-evans rats.— *J. Toxicol. and Environ. Health*, 1982, 10, N 2, p. 267—276.
- Marciniak M., Majdecxi T., Opalko S.* et al.— *Neuropath. pol.*, 1974, 12, p. 27—33.
- Mezey E.* Metabolic effects of alcohol.— *Fed. Proc.*, 1985, 44, N 1, p. 134—138.
- Newman N. M., Correy Y. F.* Effects of alcohol in pregnancy.— *Med. J. Aust.*, 1980, 2, N 1, p. 5—10.
- Niven R. G.* Alcoholism — a problem in perspective.— *JAMA*, 1984, 252, N 14, p. 1912—1914.
- McNicholl T. A.* A study of the effects of alcohol on school children.— *Quart. J. Inebr.*, 1950, 27, p. 113—117.
- Obe G.* Mutagenicity of alcohol and tobacco smoke.— In: *Res. Adv. Alcohol and Drug Probl.*, New York, London, 1981, 6, p. 281—318.
- Obe G., Herha I.* Chromosome damage in chronic alcohol users.— *Humangenetic*, 1975, 29, N 3, p. 191—200.
- Pace N.* Alcoholism as a modern problem.— *Drug Ther.*, 1978, 8, N 1, p. 29—34.
- Palmer R. H., Oullette E. M., Warner L.* et al. Congenital malformations of offspring of a chronic alcoholic mother.— *Pediatrics*, 1974, 53, N 4, p. 490—494.
- Parana-Nicholson D., Telford I. R.*— *Anat. Rec.*, 1957, 127, p. 438—439.
- Pierog S., Chndavasu O., Wexler I.* The fetal alcohol syndrome: Some maternal characteristics.— *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1979, 16, N 5, p. 412—415.
- Plat P., Vedrine M.—F.* Alcoolisation feminine, grossesse et descendance.— *J. Gynecol. obstet. et biol. reprod.*, 1982, 11, N 8, p. 969—979.

Priscott P. K. The effects of ethanol on rat embryos developing in vitro.—*Biochem. Pharmacol.*, 1982, 31, N 22, p. 3641—3643.

Proctor R. C. History of drinking in America.—*South. Med. J.*, 1984, 77, N 7, p. 886—892.

Rifkin R. M., Todd W. W., TooThaker D. R. et al. Effects of in vivo and vitro alcohol administration on insulin binding and glycogenesis in isolated rat hepatocytes.—*Ann. Nutr. and Metab.*, 1983, 27, N 4, p. 313—319.

Roe A. The adult adjustment of children of alcoholic parents raised in fosterhomes.—*Quart. J. Stud. Alc.*, 1944, 5, p. 378—393.

Romert P., Matthiessen M. E. Alcohol-induced injury of mitochondria in hepatocytes of mini-pig fetuses.—*Virchow's Arcn.*, 1982, 399, N 3, p. 299—305.

Sandberg D. H. Drugs in pregnancy, their effects on the Resus and newborn.—*Calif. Med.*, 1961, 94, p. 287—291.

Schaefer O. Alcohol withdrawal syndrome in a newborn infant of a Yucon Indian mother.—*Canad. Med. Ass.*, 1962, 87, p. 1333—1334.

Seuffedinipur N., Schramm P., Krause U., Kuhl K. Spermogramm-befunde bei männlichen Patienten nach Alkoholdelir.—*Andrologia*, 1983, 15, N 3, S. 247—252.

Sippel H. W., Kesäniemi Y. A. Placental and foetal metabolism of acetaldehyde in rat. II. Studies on metabolism of acetaldehyde in the isolated placenta and foetus.—*Acta pharmacol. et toxicol.*, 1975, 37, N 1, p. 49—55.

Stevens Y. P. Some of the effects of alcohol upon physical constitution of man.—*Sth. Med. Surg. Y.*, 1975, 13, p. 451—462.

Streissduth A. P., Darby B. L., Barr H. M. et al. Comparison of drinking and smoking patterns during pregnancy over a sixyear interval.—*Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1983, 145, N 6, p. 716—724.

Sullivan W. C. A note on the influence of maternal inebriaty on the offspring.—*J. Ment. Ser.*, 1899, 45, p. 489—503.

Terada Naokata, Nakai Tetsuya, Yamaguchi Masahiro et al. Effects of maternal ethanol intake during pregnancy of fetal and maternal liver enzyme systems in wister rats.—*J. Pharm. Dyn.*, 1982, 5, N 1, p. 49—54.

Teschke R. Alkoholismus in der Bundesrepublik.—*Umweltmedizin*, 1982, 5, N 2, S. 25.

Tittmar H.—G. Some effects of alcohol on reproduction.—*Brit. J. Alcohol. and Alcoholism*, 1977, 133, p. 122—138.

Torok D. Chromosomal irregularities in alcoholics.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, N 197, p. 90—100.

Vitez M., Czeizel E. Az iszakos-alkoholista noktermekenysege.—*Alkoholologia*, 1982, 13, N 2, p. 79—83.

Volk B., Maletz Y., Tiede-Mann M. et al.—*Acta neuropath. (Berl.)*, 1981, 54, S. 19—29.

Warner R. H., Rosett H. I. The effects of drinking on offspring. A historical survey the American and British literature.—*J. Stud. Alcohol.*, 1975, 36, N 11, p. 1395—1420.

Weathersbee P. S. Early reproductive loss and the factors that may influence its occurrence.—*J. Reprod. Med.*, 1980, 25, N 6, p. 315—318.

Webster W. S., Walsh D. A., McEwen S. E., Lipson A. H. Some teratogenic properties of ethanol and acetaldehyde in CS7BL by mice. Implications for the study of the fetal alcohol syndrome.—*Teratology*, 1983, 27, N 1, p. 231—243.

Weiner L., Posett H. L., Edelin K. C. et al. Alcohol consumption by pregnant women.—*Obstet. and Gynecol.*, 1983, 61, N 1, p. 6—12.

СОДЕРЖАНИЕ

От авторов	3
Краткая историческая справка	5
Частота алкогольного синдрома плода	9
Кинетика этилового спирта и его метаболические эффекты	12
Влияние этилового спирта на половые железы	39
Влияние этилового спирта на внутриутробное развитие организма	48
Влияние этилового спирта на течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного	64
Этиология и патогенез алкогольного синдрома плода. Факторы риска	70
Клиника и диагностика алкогольного синдрома плода	88
Профилактика алкогольного синдрома плода	103
Список литературы	107

Тимошенко Л. В., Скакун Н. П., Скакун Г. К.

Т41 Алкогольный синдром плода.— К.: Здоров'я, 1987.— 112 с., ил., 0,17 л. ил.— (Б-ка практ. врача).

В книге представлены особенности влияния этилового спирта на эмбрион и плод. Описаны клиника и дифференциальная диагностика алкогольного синдрома плода. Освещено влияние этилового спирта на течение беременности и родов, а также состояние новорожденных.

412300000-059
Т М209(04)-87 108.87

57.16 + 57.13