

4. Йододефіцитний стан (контр-інсулярна недостатність, гіпотиреоз)	$\frac{< 8,01}{< 11,4}$	15,41% n=45
5. Гіперінсулінізм мітохондріальний	$\frac{> 16,30}{< 11,4}$	2,40% n=7
6. Гіперінсулінізм із синдромом Сомоджі	$\frac{> 16,30}{> 11,4}$	1,03% n=3
В с ь о г о:		100% n=292

Перспективи подальших досліджень

На підставі завершених пошукових досліджень, виконаних з участю Української Академії профілактичної медицини, планується другий випуск « Уніфікованої програми загальної диспансеризації населення та профілактики йододефіцитних захворювань».

ЛІТЕРАТУРА

1. Диабет / Под.ред. Р.Уильямса, перевод с англ. – М.: Медицина, 1964.-С. 294.
2. Ендокринологія, Навчальний посібник для студентів та лікарів / За редакцією заслуженого професора ЛНМУ імені Данила Галицького Яреми Томашевського та професора Олександра Сергієнка. – Львів; НТШ, 2009.- 291 с.
3. Томашевський Я.І. Актова промова: «Український Міжнародний Інститут профілактичної медицини НТШ на магістралі боротьби з ендокринними захворюваннями» (3 грудня 2009 р.).- Львів, 2009. -32 с.

Л.В.ЧАПЛЕНКО

ЕМБРИОТОКСИЧНІ, ТЕРАТОГЕННІ І МУТАГЕННІ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

В статті розглядається вплив ушкоджуючої дії лікарських препаратів на розвиток ембріона, плода і новонародженого, їх прояви на різні органи і системи.

Ключові слова: дія препарату, вади розвитку.

В статье рассматривается влияние токсического действия лекарственных препаратов на развитие эмбриона, плода и новорождённого, их проявления в разных органах и системах.

Ключевые слова: действие препарата, пороки развития.

The article considers influence of toxic effect of medicinal preparations on the development of the embryo, fetus and the infant, their manifestations in various organs and systems.

Key-words: effect of preparation, defects of development.

Раніше лікування жінок в період вагітності проводили, не думаючи про плід, вважаючи, що йому зашкодити неможливо, ніби природа сама подбала про його безпеку. А тому вперше про вплив медикаментозного лікування заговорили у зв'язку з виникненням великої кількості вроджених вад (в Європі і Америці) в 1961 році. Це стосувалося вад розвитку нижніх кінцівок у малят, матері яких в ранні терміни вагітності приймали снодійні препарати. Виянилось, що медикаментозні препарати не тільки мають вплив на розвиток плода, але і на перебіг гестаційного періоду у жінок, на тономоторну функцію матки. Так було відзначено, що ацетилсаліцилова кислота та інші нестероїдні протизапальні середники сприяють переносуванню вагітності. Такий антибіотик як ампіцилін ускладнює перебіг і сприяє загрозі переривання вагітності, лінкоміцин сприяє міорелаксації і тим самим здовжує період вагітності. Але основною проблемою при

лікувальних заходах під час вагітності є токсична дія на плід. Це повністю стосується медикаментозних препаратів.

При екстрагенітальній патології, наприклад, при цукровому діабеті, гіпертонії, гестозі швидкість кровообігу падає. В результаті обмежується поступлення до плода ліків від матері, в той же час зменшується зворотний відток ліків, які вже попали в організм плода. Введення жінці середників, що стимулюють матково-плацентарний кровообіг (глюкоза, трентал, сигетин) сприяє більш інтенсивному переходу до плода лікарських речовин. Має значення також інтенсивність материнського кровообігу. Під час вагітності кровообіг в матці значно зростає, що сприяє кращому переходу лікарських речовин. Дуже важливим є ступінь зв'язування препарату з білками крові, оскільки дифундує тільки вільна, не зв'язана його частина. Оксацилін, наприклад, зв'язаний з білками крові до 80 - 90 % і погано переходить через плаценту, а тетрациклін зв'язується альбумінами крові на 25 % і тому в значній мірі поступає до плода (як барбітурати, анальгетики). Треба додати, що зв'язування лікарських середників білками плазми значно нижче у плода і новонародженого, ніж у дорослих.

Ушкоджуюча дія медикаментозних препаратів на плід викликає декілька ефектів: ембріотоксичний, тератогенний і мутагенний. Характер ушкоджень лікарських препаратів, головним чином, залежить від часу призначення. Найбільша ушкоджуюча дія виникає при прийомі ліків в перші місяці вагітності (перший триместр).

Ембріотоксичні, тератогенні і мутагенні дії лікарських препаратів тісно пов'язані одне з одним і можуть проявлятися одночасно. Під ембріотоксичною дією препаратів розуміють ранню загибель ембріона; під тератогенною дією ліків розуміють викликані вади розвитку ембріона; під мутагенною дією - спадково закріплені мутації, що виникли в результаті шкідливого впливу на хромосомний апарат статевих клітин родичів.

Вивчення цих побічних дій почалося активно після 60-х років минулого століття у зв'язку з виникненням великої кількості важких вад у немовлят, народжених жінками, що систематично вживали лікарські препарати (снодійні, протинудотні, протиблювотні, протизапальні, антигістамінні та ін.). До них відносяться не тільки новосинтезовані ліки, але і ряд добре відомих і давно існуючих середників, які застосовувалися жінками і викликали вади ембріонального розвитку. Наприклад, великі дози кальциферона призводили до зниження утворення кортикостероїдів. При цьому ембріони відставали в рості, спостерігалась велика кількість мертвих ембріонів в експерименті, а також недорозвинення і деформація у них кісток кінцівок, голови і шийного відділу хребта.

Найбільшою тератогенною дією, за даними літератури, володіє ретинол. Введення вагітним самкам тварин великих доз /60 000 МО / викликало у 100% ембріонів розщеплення піднебіння, у 50% аненцефалію. Аномалії розвитку при гіпервітамінозі А виникають у наступній послідовності: спочатку виникають дефекти нервової системи (гідроцефалія, аненцефалія), позатим вади розвитку нижньої щелепи, розщеплення піднебіння, вкорочення лицевої частини черепа, пошкодження зовнішнього і середнього вуха, пізніше розвиваються аномалії ока (мікрофтальмія, відсутність кришталика, катаракта). Причиною тератогенності ретинола вважають ослаблення мітотичної активності мезенхімальних клітин ембріона, що відзначено вже через 10 годин після введення препарату.

Фармакокінетика лікарських речовин у вагітних має свої особливості: це всмоктування, розподіл в органах і тканинах, виведення медикаментів. Вони змінюються у відповідності до фізіологічних умов вагітності. У вагітних виникає більш інтенсивне знешкодження медикаментів у печінці.

Важливий вплив лікарських речовин, що знаходяться в організмі вагітних має їх концентрація, а тому залежить від переходу через плаценту до плода. Даний фактор не відіграє значної ролі на ранніх стадіях вагітності, коли маса матки невелика, а дифузія препарату незначна.

Однак в міру збільшення терміну вагітності до плода переходить величезна кількість препарату, що залежить від його вмісту в організмі матері.

Найбільш важливим є вплив фармакотерапії на плід. Лікарські препарати переносяться від матері до плода найбільше через судини пуповини. Перехід лікарських речовин від матері через плаценту до плода здійснюється шляхом простої дифузії внаслідок різниці концентрації препарату в сироватці крові матері і плода.

Інтенсивність матково-плацентарного кровообігу впливає на швидкість переходу ліків від матері до плода. В кінці вагітності виникає зниження кровообігу в матці.

Від часу призначення лікарського препарату (терміну вагітності) залежить вирішальна роль в характері ушкоджень ембріона і плода:

1. Ще до запліднення ліки можуть впливати на сперматогенез і овогенез.

2. Від зачаття і до 13 тижнів продовжується період ембріогенеза. Існують критичні періоди ембріогенеза, найбільш суттєвою ознакою яких є висока чутливість клітин зародка до дій зовнішнього середовища, в тому числі і до дії лікарських середників.

В перші 2 тижні після зачаття лікарські речовини, що володіють ушкоджуючими властивостями, діють на всі клітини зародка і можуть викликати ембріолетальний ефект. Внаслідок неправильного розвитку заплідненої яйцеклітини може наступити самовільний викидень.

Починаючи з 3 по 6 тижнів проходить інтенсивний органогенез. В цей період ембріон особливо чутливий до ушкоджуючої дії ліків. Таким чином, до 13 тижнів вагітності їх прийом викликає тератогенез, потворства. Після завершення органогенезу поява вад розвитку стає неможливою.

3. Починаючи з 14 тижня і до кінця вагітності продовжується період фетогенеза. В цей період розвиваються основні органи плода. Ліки можуть призвести до порушення їх функцій, але не викликають потворств.

4. В перинатальному періоді лікарства також можуть несприятливо діяти на плід.

5. Період грудного вигодовування характеризується від'ємним впливом деяких ліків на новонародженого, хоча вплив на плід і на новонародженого неоднаковий. На відміну від дорослого організму, для якого токсичність препарату залежить від порогової дози, деякі лікарські препарати для плода є безпороговими, тобто їх ушкоджуюча дія проявляється навіть при мінімальних дозах.

Плід реагує на введений в материнський організм препарат навіть якщо він (препарат) не проходить через плаценту. Безпосередній вплив визначається функціональними зрушеннями в організмі вагітної. Наприклад, при лікуванні вагітної жінки гангліоблокаторами у плода може розвинутися гіпоксія. Це обумовлено падінням тиску в організмі вагітної, зниженням матково-плацентарного кровообігу, внаслідок чого у плода можуть з'явитись явища гострої кисневої недостатності.

Чутливість організму вагітної до лікарських засобів постійна, а у плода - значно змінюється в міру пролонгування вагітності. Особливої уваги вимагає лікування вагітних в першому триместрі і під час пологів.

При медикаментозному лікуванні вагітних необхідно враховувати ряд положень;

1. «Плацентарний бар'єр» далеко не повністю захищає плід від впливу токсичних речовин, що можуть поступати в організм.

2. Органи плода, що швидко ростуть, вразливі для токсичних впливів при діленні клітин. Після закінчення періоду ембріогенезу небезпека виникнення вад розвитку органів відсутня. Призначати лікарства рекомендується тільки після завершення органогенеза, тобто після 3-х місяців вагітності.

3. Ступінь ураження органів залежить від дози препарату. Характер виниклих вад визначається тим, в який період розвитку ембріона або плода введено препарат. Різні медикаменти, діючи в один і той же період вагітності, викликають однакові ушкодження ембріона або плода.

4. Чисельні вроджені аномалії стають явними тільки в більш пізні періоди життя. Крупні вади розвитку, що спостерігаються під час вагітності можуть бути лише початком багаточисельних вроджених аномалій.

5. Виділення ліків з крові плода відповідає їх виділенню з кровотоку материнського організму.

6. Під час пологів можливість знешкодження ліків в плаценті зникає. Печінка немовляти в цей час недостатньо зріла, щоб знешкоджувати ліки, детоксикаційні ферменти в ній ще недостатньо розвинуті. Процеси знешкодження ліків ферментами печінки починаються в організмі дитини через 50 днів після пологів. Відповідно, ліки введені під час пологів тривало діють на новонародженого.

7. Немає відповідності між концентрацією препарату в крові матері і грудному молоці.

8. Обережність необхідна більше всього в разі призначення великих доз і тривалому лікуванні, причому тривале лікування навіть малими дозами небезпечніше від прийому великих доз ліків протягом короткого часу. Рекомендовано відмовитися від використання високоактивних препаратів.

9. Заборонено призначати вагітним будь-які лікарські препарати (особливо в період до 10 тижнів вагітності), за винятком випадків, коли без них обійтися неможливо.

10. При необхідності проведення медикаментозної терапії необхідно використовувати такі препарати, безпечність яких доведена практикою.

Значення нікотинової кислоти (віт. PP) в ембріогенезі беззаперечне, особливо в період формування плаценти і органів. В тканинах незрілої плаценти виявляється 52,4 мкмоль/л нікотинаміда, на 2-му місяці вагітності - до 76,8 мкмоль/л, в подальшому вміст нікотинаміда в тканині плаценти поступово зменшується до 21 мкмоль/л. При гестозах (токсикозах) вагітних кількість нікотинаміда в плаценті різко зменшується, але рівень неактивних форм нікотинової кислоти різко підвищується. За даними працівників кафедри фармакології Одеського медінституту, це пов'язано з порушеннями функціонування печінки, які супроводжують гестози вагітних (а можливо, є причиною їх виникнення). У тварин навіть одноразове введення нікотинової кислоти в ранні терміни вагітності викликає різноманітні аномалії розвитку ембріонів. При тривалому введенні великих доз (20-40 мг/кг на добу) нікотинової кислоти спостерігається зниження плодовитості тварин у 5-6 разів. Введення антагоністів нікотинамідних коферментів супроводжується збільшенням резорбованих зародків, але з тератогенним і мутагенним ефектом. При цьому виявляють розщеплення піднебіння, карликовість і мікромелію. В клітинах кісткового мозку і інших тканинах збільшується кількість патологічних клітин, відмічається фрагментація хромосом і хромосомні перетворення.

Масивні дози аскорбінової кислоти викликають у тварин різні порушення в репродуктивній системі, наслідком чого будуть викидні і мертвонароджуваність. Відзначено переривання вагітності внаслідок прийому жінками великих доз вітаміну С. Вважають, що збільшення кількості аскорбінової кислоти впливає на згортання крові, сприяє тромбоутворенню, що порушує кровообіг в плаценті.

В літературі накопичилось достатня кількість фактів, що свідчать про тератогенність природних і синтетичних кортикостероїдних і кортикотропних гормонів. Описані випадки внутрішньоутробної смерті плодів, викиднів, народження малят з розщепленням піднебіння при призначенні вагітним жінкам вищевказаних препаратів. Відмічалась масивна мацерація і відторгнення шкіри рук, недостатня довжина і маса тіла новонародженого. Грудні діти відставали в

рості, в них часто виникали епілептичні приступи (особливо при призначенні вагітним жінкам кортикотропних гормонів).

Порушення відбувалися тим більші, чим в більш ранні терміни вагітності призначались препарати. Ці випадки підтверджуються експериментальними даними. Кортикотропні препарати викликають загибель більше 52% ембріонів, а в тих, що вижили, часто спостерігались розщеплення піднебіння. При введенні тваринам кортизона або гідрокортизона було відзначено гальмування росту і маси ембріонів, а також розщеплення піднебіння у 90% плодів. Описану патологію пояснюють тим, що надлишок гормонів проникає через плацентарний бар'єр, порушує тканинний метаболізм плода. Однак клініцисти звертають увагу на те, що у жінок, що вживали гормони, дуже часто спостерігали гіпоплазію плаценти і різні порушення в артерії пуповини. Таким чином, причиною неправильного розвитку плода міг бути негативний вплив вищевказаних гормональних речовин.

Тератогенними властивостями володіють і гормональні протизаплідні засоби. За даними літератури, вагітність, яка наступала раніше 6 місяців після закінчення систематичного прийому пероральних контрацептивів, закінчувалась викиднем в різні терміни.

Найбільшу ембріотоксичну і тератогенну активність мають тетрацикліни. При їх введенні вагітним самкам спостерігалось значне зменшення числа зародків і аномалії розвитку у живих плодів (дефекти щелеп, кінцівок, нирок, вкорочення тулуба). Від'ємну дію пеніцилінів, стрептоміцинів і тетрациклінів пов'язують з їх впливом на синтез РНК і ДНК. Пеніцилін гальмує поновлення нуклеїнових кислот в тканинах. Стрептоміцин знижує вміст РНК і ДНК в клітинах печінки, селезінки і кісткового мозку. У зв'язку з тим вважають, що пеніцилін і стрептоміцин у великих дозах можуть впливати не тільки тератогенно, але і мутагенно.

Для ліквідації нудоти і блювоти широко застосовувались під час вагітності антигістамінні препарати. Разом з тим ці речовини проявляють свої тератогенні дії, якщо їх приймати в перші 12 тижнів вагітності. За різними даними, тератогенний ефект протигістамінних середників зустрічається в 5,3 - 6 % випадків. У дітей, матері яких приймали протигістамінні препарати, відмічались полідактилія, деформація стоп, гіпоплазія легень, нирок і сечового міхура, неопущення яєчок, вади серця. У тварин, в залежності від дози препаратів виявляли резорбцію плодів (30 - 90 %), або різні аномалії розвитку (48 %).

Антибластичні препарати для протипухлинного лікування у вагітних жінок застосовуються порівняно мало. Оскільки антибластичні препарати можуть взаємодіяти з нуклеїновими кислотами вони спроможні проявляти мутагенний вплив. Мутагенність препаратів доведена і в експерименті. Такі алкіліруючі сполуки, як азотисті аналоги іприту, широко застосовуються в хіміотерапії злоякісних пухлин. Опубліковані випадки про те, що при застосуванні протипухлинних препаратів при лейкемії у жінок з ранніми термінами вагітності народжуються діти з розщепленнями піднебіння, мікроофтальмією і помутнінням рогівки. В експерименті азотисті аналоги іприту викликали резорбцію плода в 60 % випадків. Вади розвитку скелета, голови і головного мозку відзначено у 25 - 50 % випадків; аномалії розвитку кінцівок (ураження скелету плечового поясу) - в 37 % випадків. Відзначено, що різні протипухлинні сполуки проявляють різну тератогенну дію. Так, тіофосфамід різко токсичний і викликає у 80 - 100 % випадків резорбцію плодів. Ендоксан викликає аномалію розвитку органів у 27,7% випадків і т.д.

Для лікування хворих зі злоякісними утворами застосовують антиметаболіти фолієвої кислоти. Антагоністи фолієвої кислоти, які призначали в ранні терміни вагітності викликали викидні. В більш пізні терміни (6-8 тижнів вагітності) призводили до некрозу тканин, зменшення числа формених елементів крові, до аномалій розвитку голови (гідроцефалії, менінгоенцефалії, розщеплення твердого піднебіння). Інші антиметаболіти, як антагоністи тиміна і тимідіна вивчені мало. Однак в експерименті вони викликають резорбцію плода або ранні викидні, а також аномалії розвитку кістяка.

Поширеною причиною порушення вагітності є токсоплазмоз. Цей інфекційний процес може викликати аномалію розвитку плода. Існують дані, що 9,3 % мертвонароджених і 16 % дітей з дефектами розвитку народжуються у жінок, що хворіли токсоплазмозом.

В даній статті використані матеріали з робіт Х.П. Кьюмерле, К.Брендел (1987), Ю.Б.Белоусова і співавт. (1989), А.П. Кірющенкова, М.Л. Тарховського (1990), Б.А.Гуртового і співавт. (1996) і ін.

ВИСНОВКИ. Накопичений на даний час великий клінічний і експериментальний матеріал свідчить, що через плацентарний бар'єр легко проникає більшість медикаментозних препаратів. При тривалому їх застосуванні концентрація в тканинах плода може навіть перевищувати концентрацію в материнському організмі. В організмі плода медикаментозні середники затримуються довше, ніж в організмі матері. Природньо, що трансплацентарне проходження лікарських речовин і накопичення їх в тканинах ембріона в значній кількості випадків впливає на подальший розвиток плода. До цих впливів відноситься і тератогенний ефект.

Наведені факти свідчать, що ембріотоксичними, тератогенними і мутагенними властивостями володіє низка тих лікарських речовин, які часто призначали вагітним жінкам. Виходячи з цього, лікарські речовини вагітним жінкам необхідно призначати тільки у випадках крайньої необхідності. Необхідно дуже обережно призначати ліки жінкам в першому триместрі вагітності.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Андреева Е.И. Беременность у больных системной красной волчанкой//Рос. вестник перинатол. и педиатрии. - 1993.- № 6. - с. 6 - 8.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В. И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии//М., Русфармамед. – 1996. - 140 с.
3. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные// Спб, Специальная литература. – 1996. - 270 с.
4. Кірющенков А П., Тарховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод//М., Медицина. – 1990. - 272 с.
5. Клиническая фармакология при беременности. Под ред. Х. Л. Кьюмерле, К. Брендла//М., Медицина. - 1986. - 448 с.
6. Кочи М.Н., Гилберт Г.Л., Браун Дж.Б. Клиническая патология беременности и новорожденного/М., Медицина. – 1986. - 448 с.
7. Максимович Я.Б., Гайденок А.И. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. Изд. 4. Киев, "Здоров'я". - 1987. - 143 с.
8. Солонец Н.И. Течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного у больных сахарным диабетом//Материнство и детство. - № 4-5. - 1992. - С. 20-25.
9. Акушерство и гинекология / Под ред. Г.М. Савельевой, Л.Г. Сичинава // ГЭОТАР. – Москва: Медицина, 1998. - 719 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства// М., Медицина, Изд. 12. - 2010.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Изд. 4. Издательство "Триада-Х". Москва. - 2008.

І.М. ЧОРНОБАЙ, Й.Г. ФАЛЕС, Є.А.САВЧУК

ПОКАЗНИКИ ВИКОНАННЯ ПЕРЕДАЧ ЧЕМПІОНАМИ СВІТУ З ФУТБОЛУ У ФІНАЛЬНИХ МАТЧАХ ЧЕМПІОНАТІВ СВІТУ 1970-2010 РОКІВ

У статті розглянуто показники виконання передач чемпіонами світу з футболу у фінальних матчах 11- тьох чемпіонатів світу 1970 – 2010 років. Виявлено відмінності у кількостях передач, зокрема, коротких, середніх, довгих та брак їх виконання.

Ключові слова: футбол, передача м'яча, якість виконання.