

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
ГБОУ ВПО «УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РФ**

Малахова Жанна Леонидовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФЕТАЛЬНОГО
АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

заслуженный работник высшей школы РФ,

профессор В.И. Шилко

Екатеринбург - 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. Обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.....	15
1.1.Фетальный алкогольный синдром – эволюция взглядов на проблему.....	15
1.2. Распространенность ФАС и выделение его клинических форм.....	17
1.3. Алкоголь и беременность: влияние на плаценту и плод.....	21
1.4. ФАС: функциональные отклонения и связь с клиническими синдромами.....	40
ГЛАВА 2. Объем наблюдений и методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика обследуемых детей.....	60
3.1. Особенности морфометрических показателей обследуемых детей и эпидемиология ФАС в России.....	61
3.2. Особенности физического развития наблюдаемых детей.....	69
3.3. Особенности анамнеза и соматического здоровья детей по выделенным группам.....	78
3.4. Нервно-психическое развитие обследуемых детей.....	82
ГЛАВА 4. Функционально-инструментальные показатели обследуемых детей.....	86
4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга...	86

4.2. Уровень постоянного потенциала (УПП) мозга наблюдаемых детей.....	89
4.3. Суточный паттерн температуры тела как показатель общей циркадной нейроэндокринной регуляции.....	92
4.4. Состояние основных сенсорных систем у обследуемых детей.....	95
ГЛАВА 5. Клинико-патогенетические корреляции.....	100
ГЛАВА 6. Современные подходы к возможной коррекции сомато-неврологических отклонений у детей с ФАС.....	118
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	126
ВЫВОДЫ.....	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	188

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ – алкогольдегидрогеназа

АльдГ – альдегиддегидрогеназа

АТФ – аденозинтрифосфат

ВПР – врожденный порок развития

ГЩ – глазная щель

ДДУ – детские дошкольные учреждения

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП - дефект межпредсердной перегородки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДР – дом ребенка

ЖВГ – желобок верхней губы

ЗВУРП – задержка внутриутробного развития плода

ИМТ – индекс массы тела

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

МГВ – масса меньше гестационного возраста

МЭОС – микросомальная этанолокисляющая система

НАДФ - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НМТ – низкая масса тела

НСГ - нейросонография

ОГ – окружность головы

ОГр – окружность груди

ППМ – постоянный потенциал мозга

РВЖ – ранг выраженности желобка

РГЩ – размер глазной щели

мРНК – микроРНК

СГВ – масса соответствующая гестационному возрасту

СОУ – средние образовательные учреждения
СЭ – статическая энцефалопатия
СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТКМП – транскраниальная микрополяризация
УИТ – учреждения интернатного типа
УПП – уровень постоянного потенциала
ФАС – фетальный алкогольный синдром
чФАС – частичный фетальный алкогольный синдром
ФАСН – фетальный алкогольный спектр нарушений
ФР – фактор роста
ЦНС – центральная нервная система
ЦРТ – циркадный ритм тела
ШВГ – ширина верхней губы
ЭФР – эпидермальный фактор роста
ЭЭГ – электроэнцефалограмма
IQ – intelligence quotient (коэффициент интеллекта)
l – длина/рост
m – масса
TGF- β 1 (ТФР- β 1) – трансформирующий фактор роста β 1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Результаты многочисленных клинических исследований, посвященных оценке состояния здоровья населения Российской Федерации, свидетельствуют о явной тенденции к ухудшению общих морфометрических и функциональных показателей у детей и подростков, что дает основание рассматривать сложившуюся ситуацию как угрожающую для национальной безопасности России.

Следует отметить, что на сегодняшний день, среди основных причин ухудшения физического состояния и явной тенденции к задержке нервно-психического развития детей выделяют неблагоприятное течение внутриутробного периода, в том числе обусловленного ростом алкоголизма среди женщин детородного возраста.

Так, исследования последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа женщин, больных алкоголизмом. Если в 80-е годы соотношение мужчин и женщин, больных алкоголизмом, составляло в среднем 10 : 1, то в 2000г - 5 : 1. К началу XXI века в РФ число женщин состоящих на учете по поводу хронического алкоголизма составило в среднем 443,5 на 100 тысяч женского населения (Сенцов В.Г., 2004; Спектор Ш.И., 2008).

Увеличение женского алкоголизма фиксируют и зарубежные агентства по изучению рыночной конъюнктуры. Со свойственным Западу прагматизмом, исследователи отмечают, что «растущая независимость» женщин и поздний старт создания семьи делают молодых женщин «демографическим ключом» для сбыта алкогольных напитков (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, 2005). Эпидемиологические исследования, проведенные в США (Wiess M., Cronk C.E., Mahcom S. et al., 2004) подтверждают, что 13% женщин продолжают употреблять алкоголь во время беременности, 3% из них страдают хроническим алкоголизмом. В Ирландии

процент женщин употребляющих алкоголь во время беременности составляет в среднем 82%, при этом 10% женщин употребляют алкоголь постоянно.

Тревожит и тот факт, что рядом исследователей доказана роль алкоголизма в прогрессирующем росте изменений в фенотипической структуре популяции человека. Показано, что в ближайшие годы речь может идти об алкогольной деструкции генофонда и необратимом снижении общего уровня здоровья населения (Кершенгольц Б.М., Колосова О.Н., Кривогорницына Е.А., 2000).

Развернутая клиническая картина, возникающая у плода, вследствие внутриутробного воздействия этанола, носит название фетального алкогольного синдрома (ФАС). Именно ФАС, по литературным данным, занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития (Bertrand J., 2009).

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что и социальная среда представляет собой самостоятельный, независимый от других важный фактор срыва адаптационных механизмов, лежащих в основе нормального развития детского организма. Имеются сведения о том, что в группе наибольшего биологического риска, находятся дети, оказавшиеся без родительского попечения и помещенные в учреждения социальной опеки. Рожденные от матерей из неблагополучной социальной среды, они в антенатальном периоде, обычно подвергаются действию множества патогенных факторов. Это подтверждено тем, что практически все воспитанники учреждений интернатного типа (УИТ), несмотря на достаточное питание и медицинское обслуживание, отстают в физическом и нервно-психическом развитии (Долотова Н.В., 2005; Филькина О.М., Воробьева Е.А., 2006).

В настоящее время во многих работах уделяется большое внимание изучению состояния здоровья детей с акцентом на перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза: изучены особенности вегетативной нервной системы (Краснова Е.Е. с соавт., 2004), дыхательной, пищеварительной (Горелов А.В. с соавт., 2005), сердечно-сосудистой (Попов С.В., 2003), костно-мышечной систем (Воробушкова М.В. с соавт., 2004). Такие дети формируют группу часто болеющих, более склонны к хроническому течению заболеваний; у них чаще выявляются кожные и респираторные аллергозы (Тонкова-Ямпольская Р.В., 2002; Маркова Т.А., 2003; Балаболкин И.И. с соавт., 2003), а также отклонения физического развития (Чиненова Н.С., 2001; Шниткова Е.В., 2003). Все эти нарушения наиболее выражены у воспитанников Домов ребенка (Ларина О.А., 2005; Филькина О.М. с соавт., 2006).

Редкие отечественные работы (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009; Хацкель С.Б., Попов И.В., 2008,2009) подчеркивают значение внутриутробной экзогенной интоксикации, как причины внутриутробного тератогенного воздействия и его последствий в форме врожденных пороков и малых аномалий развития. Однако эти работы носят в основном обзорный характер, содержат мало данных, сопряженных с российскими детьми.

Практикующие врачи не устанавливают диагноз ФАС. Затруднения в этом вопросе понятны еще и потому, что кроме отсутствия подобного грифа в отечественном списке диагнозов, нет и апробированой, широко известной методики определения ФАС. Представленные в зарубежной медицинской периодике диагностические подходы также имеют различия, их специфичность дискутируется (Вашингтонские Критерии FACH - The 4-Digit Diagnostic Code. Seattle: University of Washington, 2004; Руководящие принципы ЦКЗ - CDC Retrieved on [2007](#); Критерии института медицины США - Clarification Institute of Medicine (IOM) criteria FASD, 2005; Канадские руководящие принципы - FASD: [Canadian guidelines for diagnosis](#), 2005). В

Европе, в настоящее время, не существует согласованной диагностической схемы ФАС. Британская медицинская ассоциация приводит все диагностические системы с рекомендацией использования врачами-практиками на самостоятельный выбор (FASD: A guide for healthcare professionals, BMA 2007).

Практически не изучены морфофункциональные особенности общего развития и состояния ЦНС у детей раннего возраста с последствиями внутриутробного воздействия алкоголя. Не определены патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования структурно-функциональных изменений, определяющих клинические синдромы внутриутробного воздействия алкоголя у детей раннего возраста.

Актуальной проблемой педиатрии является и выбор тактики ведения детей с данной патологией.

Все вышесказанное и послужило основанием к проведению настоящей работы и определило выбор цели и задач исследования.

Цель исследования

Разработать концепцию патогенеза структурно-функциональных изменений, определяющих основные клинические синдромы внутриутробного воздействия алкоголя у детей раннего возраста. Оптимизировать раннюю диагностику и обосновать выбор медико-организационных мероприятий у детей с ФАС в периоде раннего детства.

Задачи исследования

1. На основании данных комплексного исследования показателей здоровья, морфологических изменений лицевого черепа и отклонений со стороны ЦНС с использованием оценочной системы ИОМ (США, 2005), дополненной и модифицированной нами, определить показатели частоты ФАС в УИТ и открытой популяции.

2. Дать объективную характеристику клинической картины ФАС и чФАС у детей в периоде раннего детства.

3. Установить воздействие алкоголя на систему факторов роста (TGF- β 1) у беременных женщин и детей, а также в эксперименте у животных.

4. Установить особенности тератогенного действия этанола на морфо-функциональные показатели развития на организменном и органном уровнях и доказать в эксперименте влияние этанола на эмбриогенез.

5. Дать оценку степени тяжести психо-неврологических проявлений у детей с ФАС, показать их сочетанность с метаболическими изменениями (в том числе, концентрацией факторов роста) и отклонениями гистоморфологического характера).

6. Сформулировать концепцию патогенеза ФАС, позволяющую рекомендовать подбор и подходы к медико-организационным и педагогическим мероприятиям на различных этапах наблюдения за подобными пациентами как в условиях УИТ, так и в открытой амбулаторной сети.

7. Обосновать необходимость создания регистра детей с ФАС с целью дальнейшего мониторингирования абилитационных и реабилитационных воздействий.

Научная новизна

Впервые в отечественной педиатрии сформулирована концепция развития ФАСН и определены его основные варианты – ФАС, чФАС. Частота ФАС в УИТ составила 139 на 1000, в общей детской популяции 18-19 на 1000.

Доказано, что отставание в физическом развитии детей тесно связано с тератогенным воздействием алкоголя. Получены научные данные о взаимосвязи уровня трансформирующего фактора роста TGF- β 1 у беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, в эксперименте на алкоголизированных животных и у детей с ФАС, что позволяет обосновать включение данного биомаркера в систему диагностических критериев ФАС и

высказать гипотезу о блоке рецепторов тканей к факторам роста, что до настоящего времени не было освещено в мировой медицинской литературе.

Следует считать уникальными найденные различия при сопоставлении клеточного состава отделов мозга алкоголизированного потомства от препаратов группы сравнения. Результаты гистометрии (в контрольной группе участки разряжения (выпадения) составили 43%, в опытной – 88%) имели существенные различия в опытной и контрольной группах, что может быть новым шагом при объяснении не только синдромов дефектности патофизиологического статуса, но и механизма тонатогенеза.

Установлено, что в группах ФАС и чФАС статистически достоверно определяется задержка нервно-психического развития детей, в т.ч. нарушения сенсорного аппарата. Определены особенности электрофизиологических показателей (ЭЭГ, УПП) при ФАС и чФАС, ассоциированные с нарушениями нейросенсорного аппарата. Наблюдается повышенная, по сравнению с общей популяцией, манифестация ВПР (ФАС - 62,5%, чФАС - 40,6%, неФАС - 19,6%, $p < 0,001$).

Обоснованы рекомендации к ранней диагностике ФАС с использованием модифицированной системы ИОМ (США) и проведению дифференцированных абилитационных и реабилитационных мероприятий.

Практическая значимость работы

Апробирована на большом количестве пациентов и доказана диагностическая значимость системы ИОМ для выявления внутриутробного воздействия алкоголя на потомство и развитие синдромов ФАС и чФАС. Надежность диагностики возрастает при использовании таких тестов, как увеличение уровня TGF- β 1 и документирование ущерба сенсорного аппарата.

Выделение детей с ФАСН меняет структуру показателей здоровья в ДР. Получены первые данные о распространенности ФАСН среди воспитанников УИТ и в общей популяции, что должно быть ориентиром для практических

врачей и документироваться в истории развития. Разработаны диагностические подходы к выявлению ФАС и его отсроченных проявлений у детей раннего возраста, полезная модель для морфометрии лица (патент № 93250 от 27.04.2010).

Дана четкая клиническая очерченность основных проявлений ФАС (отставание в росте, фациальные морфометрические особенности, структурно-функциональные нарушения ЦНС и повышение концентрации факторов роста, во много раз превышающей референтные значения: 0 – 3,46 нг/мл).

Выявлена резистентность детей с ФАС к традиционно проводимой терапии. Результаты работы позволили рекомендовать практикующим врачам выделение в УИТ группы детей с ФАСН, требующих специальных медико-организационных, педагогических, абилитационных и реабилитационных мероприятий; включение в диагностический комплекс определение концентраций ФР (TGF- β 1); учитывать, что при усыновлении таких пациентов необходима комиссия оценка состояния здоровья ребенка и информирование родителей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Специфические клинические проявления у детей внутриутробно подвергшихся воздействию этанола диагностируются в виде ФАС (показатели веса и роста, окружности головы и размеры глазной щели ниже 10 перцентили, сглаженности фильтра верхней губы, узкой каймы верхней губы) и чФАС (с исключением одного из вышеприведенных признаков).

2. Задержка физического развития в сочетании с отклонениями нервно-психического развития у пациентов раннего возраста может свидетельствовать о наличии фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН) и требует дополнительного обследования: оценки фациальных структур и концентрации факторов роста.

3. Разработанный комплекс клинических, морфологических, экспериментальных, лабораторно-инструментальных показателей является основанием для формирования концепции патогенеза ФАСН.

4. Необходима ранняя диагностика ФАСН для дифференцированного подхода к медико-организационным, реабилитационным и реабилитационным мероприятиям у детей, находящихся в УИТ. Учитывая стойкость симптоматики и резистентность к проводимой терапии у данных пациентов, основной акцент медико-профилактических мероприятий следует сводить к профилактике алкоголизации населения.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на научно-практических семинарах в Специализированных домах ребенка №№ 1, 2, 4, 6 Свердловской области, гг. Ревды, Каменск-Уральска, Первоуральска; на научно-практической конференции для сотрудников Домов ребенка Свердловской области, на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии», г. Уфа, 2007г, III Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 2008г, Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологические виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, 2009г, Общероссийской конференции «Современные исследования социальных проблем», Красноярск, 2009, Российской научной конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век», С-Петербург, 2010.

Внедрение результатов работы

Материалы исследования включены в учебные программы для студентов 4 и 5 курсов лечебно-профилактического и медико-профилактического факультетов, врачей последипломного образования, опубликованы в виде

методических рекомендаций «Диагностические подходы к выявлению фетального алкогольного синдрома и его отсроченных проявлений у детей раннего возраста» (Екатеринбург, 2010).

Результаты работы внедрены в повседневную практику Государственных учреждений ЗО Свердловской области: Домов ребенка, ОДКБ № 1, ГДБ №№ 8, 10, 16, ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ.

Получен патент на полезную модель «Устройство для фотометрии», № 93250 от 27.04.2010.

По материалам диссертации опубликовано 32 работы, в том числе 14 статей в изданиях, рекомендуемых ВАК, и 2 монографии: «Качество жизни населения и экология» (Красноярск, 2011), «Фетальный алкогольный синдром: клинико-патогенетическая характеристика последствий у детей раннего возраста» (Екатеринбург, 2011).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 31 рисунком. Библиография включает 152 отечественных и 144 зарубежных источников.

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Помощь при выполнении работы была оказана проф. Зильбер М.Ю. (кафедра акушерства и гинекологии УГМА), проф. Базарным В.В. (кафедра клинической лабораторной и микробиологической диагностики УГМА), доц. Клейном А.В. (центральная научно-исследовательская лаборатория УГМА), Исайкиным А.И. (зав. виварием УГМА).

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Фетальный алкогольный синдром: эволюция взглядов на проблему

Древнегреческие мифы свидетельствуют, что сын Зевса, Гефест, родился хромым, так как был зачат родителями в состоянии алкогольного опьянения. У эллинов существовал своеобразный кодекс поведения: мужчинам и женщинам, не достигшим 30-летия, не разрешалось пить неразбавленное вино, категорически запрещалось угощать вином новобрачных.

Письма Аристотеля, Библия, законы древнего города Карфагена и данные, полученные врачами 18 – 19-го столетия в Англии, свидетельствуют о том, что алкоголь представляет риск для внутриутробного развития ребенка.

Колледж Врачей Англии в 1726 году сообщил парламенту, что употребление родителями алкоголя является причиной снижения рождаемости и рождения слабых и «сварливых» детей (Abel EL, Hannigan JH. Maternal, 1995).

В 1834 году Howe провел первые эпидемиологические исследования среди 300 умственно отсталых детей и сделал вывод, что в половине случаев родители злоупотребляли алкогольными напитками (<http://www.rbc.ru/reviews/drink/261204/2sub1.shtml> 24).

Ф.Ф. Эрисман (1897) подчеркивал значение алкоголизации в семьях для здоровья детей, настаивал на исключении алкоголя из детского питания и педиатрической практики, предлагал систему мер, направленных на семью, школу и высшие учебные заведения, включая развитие добровольных студенческих обществ трезвости, с целью ограждения молодежи от пагубного влияния алкоголя.

Sullivan в 1899 году исследовал 120 алкогольных женщин из Ливерапульской тюрьмы. Эти женщины имели суммарно 600 детей, из которых 44% выжили. Он пришел к выводу: потомство от «алкогольных»

матерей умирало в 2 раза чаще впервые 2 года жизни; вероятность рождения здорового ребенка выше, если мать заключалась в тюрьму, и у нее не было доступа к спиртному.

Эпидемиологические исследования Laitinen (<http://aadubna.narod.ru/staty/isal.htm>) свидетельствуют, что аборт чаще делают женщины, злоупотребляющие алкоголем (умеренно пьющие – в 4 раза, сильно пьющие – в 7 раз).

Однако эта информация была забыта в течение долгого времени. Более того, до 1960-х годов медики и беременные женщины считали, что алкоголь может уменьшить некоторые неблагоприятные эффекты беременности.

Впервые тератогенное действие алкоголя на плод было описано Leimoinen в 1968 году во Франции и 5 лет спустя Джонсоном (1973) в Соединенных Штатах Америки (Volimoki M., Laitinen K., Tiitinen A. Et al, 1996). Было обследовано 8 детей из разных этнических групп, двое детей воспитывались в неродных семьях. Выявленные изменения они назвали *фетальный алкогольный синдром*. Синдром включал в себя следующие особенности: задержка физического развития, микроцефалия, короткие глазные щели, верхнечелюстная гипоплазия, эпикант, аномалии со стороны других систем и органов. Исследователи обратили внимание, что многие лицевые особенности с возрастом уменьшались, но особенности развития центральной нервной системы (интеллект, проблемы поведения, психологическая и социальная рассогласованность) оставались на всю жизнь. В настоящее время фетальный алкогольный синдром признан ведущей причиной нарушений интеллектуального развития (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2002).

Не смотря на ужасающие факты, приведенные выше, ситуация с алкоголизмом (и с женским в частности) не меняется.

1.2. Распространенность ФАС и выделение его клинических форм

В настоящее время имеется множество литературных данных, свидетельствующих о прогрессирующем возрастании частоты данной патологии у новорожденных и детей раннего возраста в развитых странах. Однако с эпидемиологических и клинико-диагностических позиций они носят мозаичный характер и касаются детей определенных социальных и этнических групп. При этом, что очень тревожно, определяется коррелятивная связь с общим ростом женского алкоголизма.

Отсутствуют полные эпидемиологические данные о ФАС в России и это связано с недостаточной проработкой вопроса.

В США показатель распространенности ФАС (Claren S.K., Randels S.P., Sanderson M., et al, 2001) оценивается в пределах 0,2 - 2,0 на 1 000 живорожденных детей, что сравнимо или даже выше, чем другие причины инвалидности (например, вследствие синдрома Дауна, спинномозговой грыжи и т.д.).

В странах Северной Америки (Мексика, США, Канада), где наиболее детально разрабатываются проблемы ФАС, показано, что в семьях американских индейцев ФАС встречается с частотой 8,5 на 1 000, в семьях канадских индейцев – до 190 на 1 000. Следует отметить, что в семьях, где есть один ребенок с ФАС, у последующих детей заболевание встречается с вероятностью 771 : 1 000 (Claren S.K., Randels S.P., Sanderson M. et al, 2001).

Эпидемиологическая характеристика ФАС в некоторых наиболее завершенных исследованиях проведенных на Западе показывает частоту рождения детей с этими нарушениями от 0,23 до 40,5 на 1 000 новорожденных (Wiess M., Cronk C.E., Mahcom S. Et al, 2004; Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В., 2006).

Изучение динамики заболеваемости в домах ребенка г. Санкт-Петербурга показало, что ФАС составлял в 2000 - 2004гг 9,3; 8,7; 9,0; 7,0 и 7,3% соответственно (Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В., 2006). К сожалению других подобных исследований отечественного характера не имеется.

К настоящему времени ФАС является единственным состоянием, в котором отражены возможные последствия антенатального воздействия алкоголя на плод в МКБ-9 и МКБ-10, как медицинский диагноз – шифр Q-86,0.

В определении *«фетальный алкогольный синдром»* можно отметить следующие существенные моменты:

1. Отказ от каких-либо количественных ориентиров по срокам и уровню приема алкоголя беременной женщиной.
2. Обязательное наличие симптоматики поражения ЦНС, мозгового и лицевого черепа и задержки развития ребенка.
3. Отсутствие ссылок на возможные механизмы повреждения плода (токсическое действие, эпигенетическое и др.), что оставляет широкие возможности для дальнейшего изучения вопроса.
4. Следует сказать, что более глубокое изучение данной проблемы полагает и более широкое терминологическое определение. А именно: эмбриофетопатический алкогольный синдромокомплекс.

Существует несколько других подтипов определений возможных последствий внутриутробного воздействия алкоголя на плод:

- Частичный фетальный алкогольный синдром (чФАС);
- Ассоциированные с алкоголем врожденные пороки (АСАВП);

- Ассоциированные с алкоголем нарушения нервно-психического развития (АСАНП).

В итоге, в настоящее время ФАС и эти дополнительные определения обозначают как *Спектр фетальных алкогольных нарушений (СФАН)*.

С формальной точки зрения, если обратиться к формулировкам, приведенным выше, все эти группы отражают те или иные варианты ФАСа.

В итоге признание и распространение получила клиническая классификация ИОМ (см. таблицу 1), подразделяющая все синдромы, сопряженные с воздействием алкоголя на плод. Эта классификация не признана МКБ-10 (исключение ФАС). Она разработана американскими исследователями, но ее автоматически используют в англоязычных странах. С нашей точки зрения для клинической практики классификация ИОМ является наиболее рациональной (Бубнов А.А., 2010).

Таблица 1. Критерии Института медицины США - ИОМ

ФАС (с наличием подтверждения воздействия алкоголя)		
1.	Документирование подтверждения употребления алкоголя матерью во время беременности	
2.	Документирование дефицита веса и роста	
3.	Документирование 3 из 3-х специфических лицевых особенностей:	
	3.1.	Короткая глазная щель
	3.2.	Отсутствие желобка верхней губы
	3.3.	Узкая верхняя губа
4.	Документированные структурные аномалии ЦНС (микроцефалия и/или др. структурные дефекты ЦНС – гипоплазия мозолистого тела, мозжечка и т.п.)	
ФАС (без подтверждения воздействия алкоголя)		
1.	Не требуется подтверждения употребления алкоголя матерью во время беременности	

2.	Документирование дефицита веса и роста	
3.	Документирование 3 из 3-х специфических лицевых особенностей:	
	3.1.	Короткая глазная щель
	3.2.	Отсутствие желобка верхней губы
	3.3.	Узкая верхняя губа
4.	Документированные структурные аномалии ЦНС (микроцефалия и/или др. структурные дефекты ЦНС – гипоплазия мозолистого тела, мозжечка и т.п.)	
чФАС (с наличием подтверждения воздействия алкоголя)		
1.	Документирование подтверждения употребления алкоголя матерью во время беременности	
2.	Документирование 2 из 3-х специфических лицевых особенностей:	
	2.1.	Короткая глазная щель
	2.2.	Отсутствие желобка верхней губы
	2.3.	Узкая верхняя губа
3.	Документирование одного из приведенных ниже фактов:	
	3.1.	Документирование дефицита веса и роста
	3.2.	или Документирование структурных аномалий ЦНС
АСАВП (ассоциированные с алкоголем врожденные пороки)		
1.	Документирование подтверждения употребления алкоголя матерью во время беременности	
2.	Документирование 2 из 3-х специфических лицевых особенностей:	
	2.1.	Короткая глазная щель
	2.2.	Отсутствие желобка верхней губы
	2.3.	Узкая верхняя губа
3.	Ассоциированные с алкоголем врожденные пороки	
АСАНП (ассоциированные с алкоголем нарушения нервно-психического развития)		
1.	Документирование подтверждения употребления алкоголя матерью во время беременности	

2.	Ассоциированные с алкоголем нарушения нервно-психического развития
----	--

Данную классификацию многие ученые считают «золотым стандартом» в постановке диагноза ФАС на современном этапе. В наших работах (Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Ефремов А.В., 2008) была доказана ее диагностическая ценность, достаточная валидность, позволяющая на основании ее критериев выделять группу детей с ФАС.

1.3. Алкоголь и беременность: влияние на плаценту и плод.

В настоящее время установлено, что этанол, независимо от сроков беременности, быстро переходит через плацентарный барьер. При этом его концентрация в крови плода соответствует таковой в крови матери.

Помимо этого, этанол обнаруживается в амниотической жидкости. У пьющих беременных алкоголь более длительно сохраняется в амниотической жидкости, чем в крови (Токсикологическая химия, 2008). Тем самым в организме плода создается «резервуар» для алкоголя, который и будет определять длительное неблагоприятное воздействие на него.

Этанол длительно циркулирует в крови и тканях плода и новорожденного в неизменном виде, поскольку не происходит его разрушение в печени (Ахмадеева Э.Н., 1997). Данное обстоятельство обусловлено отсутствием или недостаточностью фермента АДГ. Его продукция печенью плода начинается только со второй половины беременности, причем в первые годы жизни вырабатывается в незначительном количестве. Кроме того, не только печень, но и эмбриональные ткани не имеют достаточно зрелых ферментных систем, способных метаболизировать алкоголь.

Биотрансформация этанола представляет собой типичную реакцию токсификации, при которой образуются более токсичные по сравнению с исходным продуктом метаболиты.

Токсическое действие этилового спирта на организм и продуктов его метаболизма связывают с:

- накоплением кислых продуктов, что в свою очередь ведет к сдвигу pH в кислую сторону, весьма неблагоприятную для метаболических процессов в целом;
- гипогликемией - замедлением глюконеогенеза, который является главным источником питания нейронов головного мозга;
- нарушением процессов энергообразования в клетках ЦНС и внутренних органах;
- мембранотоксическим действием, которое обусловлено способностью целой молекулы спирта внедряться в липидный бислой, нарушать структуру фосфолипидов и изменять текучесть клеточных мембран, что в свою очередь нарушает интенсивность синтетических процессов в медиаторных системах;
- снижением в плазме крови содержания ионов Zn^{++} и Mg^{++} , увеличением концентрации кортизола, в результате чего резко активируются процессы перекисного окисления липидов, развивается апоптоз нейронов;
- нарушением NAD^+ -зависимых реакций клеточного дыхания, т.е. нарушается синтез АТФ, активизируется гликолиз и формируется метаболический ацидоз;
- значительным снижением поступления в организм различных пищевых веществ (белков, витаминов, микроэлементов и др.), т.к. алкоголь обладает высокой энергетической ценностью;
- развитием состояния, обнаруживающим большое сходство с гипоксией разного генеза (не менее 15% циркулирующего ацетальдегида связано с

гемоглобином; ацетальдегидные аддукты гемоглобина обладают малым сродством к кислороду);

- угнетением механизмов белкового синтеза, нарушением процессов тканевой репарации и развитием дистрофических процессов в разных органах (Нужный В.П., Савчук С.А., 2005; Zuba D. et al., 2001).

Существует два основных подхода к изучению патогенеза алкогольной эмбриофетопатии. Первый подход предусматривает изучение тератогенного воздействия алкоголя на плод, второй – возможную роль аутоиммунного компонента в патогенезе алкогольной эмбриофетопатии (Ахмадеева Э.Н., 1997).

Хронический алкоголизм матери, бесспорно, является тератогенным фактором. Механизм тератогенного воздействия алкоголя зависит от стадии внутриутробного развития (Пучков В.Ф. , Medlin.ru), на которой было это воздействие. В эксперименте ход кривой повреждаемости зародышей крысы имеет волнистый характер с двумя пиками высокой повреждаемости. Первый пик приходится на начальные стадии развития, когда зародыш только еще продвигается по яйцеводу (1-5 дни после оплодотворения), второй пик совпадает со стадиями развития, когда зародыши вступают в период основного органогенеза (10-15 дни развития). У человека основной органогенез охватывает период с 3 по 8 недели после зачатия. В эксперименте было установлено, что при содержании самок и самцов крыс на диете с 6% раствором этанола, составляющим 35-58% общего калоража пищи, повышается частота аборт на ранних стадиях беременности, уменьшается число плодов, изменяется соотношение полов (V.L. Kvigne, L.B. Bull, T.K. Welty 59 et al, 1998).

Воздействия в более поздние сроки эмбриогенеза могут вызывать мелкие дефекты типа полидактилии, аномалий ушной раковины и т.п., а также проявиться в виде отдельных функциональных нарушений деятельности

органов, биохимических сдвигов, поведенческих отклонений от нормы, выявляемых после рождения. Таким образом, употребление алкоголя женщиной впервые 4 нед. беременности является критическим периодом для тератогенного воздействия алкоголя, вызывает цитотоксический эффект, что определяет высокий риск гибели плода. Особенно большую опасность для плода представляет употребление алкогольных напитков на 15 – 25 день беременности – воздействие алкоголя в этот период вызывает задержку клеточной миграции (в частности, нейронов из зародышевого слоя), нарушение пролиферации нейронов, структурную дезорганизацию ЦНС. Употребление алкоголя во II – м триместре оказывает пагубное влияние на дальнейшее развитие мозга, а также на костно-мышечную систему, кожу, зубы, миндалины. В III-м триместре под отрицательно влияние алкоголя подпадают мозг, легкие и рост плода. Эмбриотоксические эффекты алкоголя в этот период беременности обусловлены воздействием на нейроэндокринные и нейрохимические процессы, повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, угнетением биосинтеза белка в мозге (Streissguth AP et. al. , 1990).

О связи между количеством систематически употребляемого этанола и риском внутриутробного поражения плода различные авторы приводят противоречивые данные. Leiber считает, что критическое количество этанола, необходимое для возникновения ФАС, составляет 60,0 - 80,0 г абсолютного алкоголя в сутки, а Streissguth (1992) – 30,0г. П.В. Вегхейн и Л. Лейстнер (1996) считают, что играет роль и концентрация ацетальдегида в организме, которая зависит не только от количества употребляемого алкоголя и от скорости его выделения, но и от активности ферментов АДГ и ацетальдегиддегидрогеназы. При снижении способности организма будущей матери разлагать ацетальдегид вследствие низкой активности ацетальдегиддегидрогеназы даже самые малые количества алкоголя могут принести плоду вред.

Многочисленные механизмы вносят свой вклад в разрушительные эффекты воздействия алкоголя на плод, особенно на развивающийся мозг. Глубина повреждения будет зависеть от ряда факторов: возраста матери; количества, частоты, продолжительности злоупотребления алкоголем (Abel EL, Dintcheff BA , 1985); социальной среды (плохое питание, отсутствие наблюдения во время беременности, курение и т.п.) (Таболин В.А. Урывчиков Г.А. , 1988); материнского и эмбрионального генотипов.

Генетические факторы модулируют чувствительность нервной системы к этанолу, так же, как они модулируют риск для других врожденных аномалий (Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., *et al* , 2004). Например, материнская аллель дегидрогеназы алкоголя ADH2*3 более эффективно расщепляют алкоголь и уменьшают риск развития ФАС (Ткаченко В.В., Пащенко С.З. , 1981). Имеются данные, свидетельствующие о повреждении генетического аппарата половых клеток под влиянием алкоголя (Захаров М.Г., <http://www.medpsy.ru/>). Повреждение генома половых и зародышевых клеток может наблюдаться на любой стадии их развития. Основные мутагенные эффекты связывают с ацетальдегидом, который способен повреждать ДНК и увеличивать частоту мутаций (Osier M.V., Pakstis A.J., Soodyall H. *et al*., 2002).

На современном этапе можно выделить следующие основные повреждающие механизмы, тесно переплетающиеся между собой:

1. Нарушение энергетических процессов в клетке (нарушения транспорта и использования глюкозы (Barr HM, Streissguth AP, 2001), супрессия белка и синтеза ДНК (Feng C. Zhou *et al*., 2011).

Этот механизм часто является инициальным и ведущим в альтерации клетки. Энергоснабжение может рассматриваться на этапах ресинтеза АТФ, транспорта, а также утилизации энергии АТФ. Ресинтез АТФ нарушается в результате дефицита кислорода и (или) субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и

разрушения митохондрий, в которых осуществляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием АДФ. Нарушение энергообеспечения в свою очередь может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции клетки.

Алкоголь нарушает усвоение глюкозы за счет снижения активности транспортных белков GLUT1 и GLUT3. Это приводит к гипогликемии и снижению уровня инсулина. Свой вклад вносит и плохое питание матери-алкоголички, так как алкоголь обладает высокой энергетической ценностью, и отсроченное созревание эмбриональных печеночных ферментов. Singh и др. (1999) получили положительную корреляцию между размерами мозга эмбриона и уровнем глюкозы в крови.

Следует отметить также, что в результате метаболизма этанола образуются свободные радикалы, которые пагубно влияют на митохондрии - основной источник клеточной энергии. Нарушается работа сократительных белков (за счет их собственной аномалии или аномалии регуляции), которые регулируют внутриклеточное движение и, прежде всего, аксональный транспорт, что неизбежно приводит к серьезному страданию всего нейрона. Для нервной клетки, основная масса которой заключена в отростках (аксоне и дендритах), внутриклеточный транспорт имеет жизненно важное значение как средство anterograde доставки на периферию отростка пузырьков со строительным материалом, медиаторами и другими информационными молекулами, retrograde доставки пузырьков с клеточными отходами и информационными молекулами, а также как средство энергетического обеспечения всей длины отростков нейрона за счет продольной маятникообразной миграции митохондрий по аксону. Кроме того, сократительные белки принимают участие в росте аксона и дендритов

за счет медленного продвижения вдоль отростка на его периферию структур цитоскелета (Xu Y, Chen X, Li Y, 2005).

2. Отклонения в функционировании клеток (меняется цикл клетки, нарушены нейрогенез и глиогенез, синаптогенез и миграции клеток) (Gilliam DM, Irtenkauf KT, 1990).

Важнейшими этапами раннего нейроонтогенеза являются образование в перивентрикулярной зоне путем митоза более сотни миллиардов нейронов из нескольких десятков клеток-прародительниц; миграция молодых нейронов к местам своего назначения; рост аксона к клетке-мишени; рост и ветвление дендритного дерева; завершение синаптогенеза с последующим отбором наиболее эффективных функциональных связей. На этих этапах происходит интенсивное размножение и дифференцировка клеток глии, которые активно участвуют в регуляции процесса внутриутробного нейроонтогенеза. Вновь образованный молодой нейрон, начиная свою миграцию к месту назначения, обхватывает волокно радиальной глии. Размещение нейронов в коре, нервных ядрах и ганглиях не случайно: за каждым нейроном закреплено строго определенное место; если в результате миграции молодой нейрон ошибочно попадает не на свое, предназначенное именно ему место, то он уничтожается, поскольку при этом возникает угроза создания ложных межнейрональных контактов, отличающихся от генетически запрограммированных. Генетическая программа жестко следит за правильностью формирования межнейрональных контактов и сетей, которые обеспечивают нормативное развитие и функционирование мозга в целом и отдельных его структур и функциональных систем; нейроны, неправильно разместившиеся в мозге, не обеспечившие полноценность своих связей, как в качественном, так и в количественном отношении, незамедлительно уничтожаются во имя сохранения чистоты внутримозговых межнейрональных связей.

Этанол меняет скорость деления клеток, уменьшает синаптическую плотность в молекулярном слое коры, индуцирует преждевременную трансформацию радиальной астроглии в астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозге (Скворцов И.А., 2008).

Другой важный механизм, через который алкоголь неблагоприятно затрагивает структуру и функции развивающегося мозга – это нарушение деятельности медиаторов мозга (особенно серотонина и глутамата) на ранних стадиях нейроонтогенеза участвующих в стимуляции формообразования мозга. Он уменьшает как число, так и функцию рецепторов NMDA, с которыми взаимодействует глутамат. Последнее влияет на когнитивные и поведенческие нарушения. Доказано уменьшение количества нейронов, синтезирующих серотонин, что в свою очередь нарушает дифференцировку нервных клеток и созревание нейронов и блокирует передачу информации между нейронами (Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А., 2010).

Таким образом, функциональные или структурные нарушения клеток ведут к развитию токсического повреждения во всем многоклеточном организме.

3. Изменяется регулирование генной экспрессии (Schenker S, Becker HC, Randall CL et al, 1990).

Важное значение в постгеномной информатике принадлежит понятию «генная сеть». Согласно определению ведущего исследователя в данной области профессора А.Н. Колчанова (Новосибирск), «генная сеть» - это группа координировано функционирующих генов, обеспечивающая формирование фенотипических признаков организма (молекулярных, биохимических, физиологических) (Yamada Y, Nagase T, Nagase M et al 2005)

Все живые организмы – открытые системы. Они постоянно контактируют с внешней средой и, по сути, являются результатом взаимодействия их

геномов с внешним миром. Каждый поступающий в организм сигнал вызывает ответную реакцию той или иной генной сети, которая с помощью соответствующих интеграторов передает сигнал другим генным сетям. Поломки в генных сетях, вызванные мутациями генов, или их функциональная неполноценность может полностью разрушить или существенно исказить работу всей интегральной сети, то есть всего организма.

Дисрегуляция генной экспрессии происходит при воздействии этанола на структуры, принимающие участие в транскрипции, передаче сигналов, синтезе, хранении и выделении экстрацеллюлярных сигнальных веществ.

Транскрипция, представляющая собой передачу генетической информации от ДНК к мРНК, управляется взаимодействием факторов транскрипции (TFs) и промоторных участков гена. Алкоголь нарушает этот процесс в 2-х случаях: при воздействии в больших дозах и/или в определенные периоды онтогенеза.

Дефицит антиоксидантов, таких как витамины А, Е, фолиевая кислота, железо, цинк, селен, является важным механизмом мутагенеза. Снижение уровня ретиноловой кислоты (дериват витамина А) на фоне пренатальной алкоголизации способствует апоптозу клеток, что, возможно, является причиной кранио-лицевого дисморфизма (Feng C. Zhou et al, 2011).

Таким образом, в процессе эмбриогенеза всегда взаимодействуют два фактора – наследственный, обусловленный генотипом данной особи, и в некотором смысле эпигеномный, в тех случаях, когда дифференцировка происходит после воздействия на клетки (или клеточные популяции) какого-то стимула извне (например, алкоголя).

4. Нарушения межклеточного взаимодействия (Wilkemeyer MF, Charness ME., 1998; Ge Y, Belcher SM, Light KE., 2004).

Известно, что способность клеток воспринимать внешние сигналы определяется рецепторами. Рецепторы имеют один или несколько центров связывания сигнальных молекул и проявляют высокое сродство к своим лигандам. Любая клетка, ткань, орган содержит огромное количество потенциальных рецепторов различных типов, причем связывание лиганда, как эндогенного вещества, так и токсиканта с рецептором данного типа является избирательным лишь в определенном диапазоне концентраций. Увеличение концентрации лиганда в биосистеме приводит к расширению спектра типов рецепторов, с которыми он вступает во взаимодействие, следовательно, к изменению его биологической активности.

Разнообразие типов биологических мембран, их полифункциональность и высокая чувствительность к внешним условиям порождают необыкновенное разнообразие структурно-функциональных нарушений мембран, возникающих при многих неблагоприятных воздействиях, в том числе и этанола. Все это разнообразие нарушений достаточно условно можно подразделить на транспортные, функционально-метаболические и структурные. В общем виде охарактеризовать последовательность возникновения этих нарушений не представляется возможным, и в каждом конкретном случае требуется детальный анализ для выяснения первичного звена в цепи развития структурно-функциональных нарушений мембран. Как говорилось выше, алкоголь легко проникает через клеточную мембрану и изменяет физические свойства липидных компонентов мембраны. В наиболее общем виде следствием этих процессов является нарушение состава и физико-химических свойств мембран, выпадение отдельных звеньев метаболизма и его извращение, а также снижение уровня жизненно важных энергозависимых процессов. Также этанол может химически взаимодействовать с длинноцепочечными жирными кислотами с образованием этиловых эфиров, которые способны вызывать более мощное дезорганизующее действие на клеточную мембрану, чем сам этанол. Происходит искажение регуляторного сигнала: изменяется чувствительность

рецепторов и их количество; нарушается конформации рецепторных макромолекул; меняется липидное окружение мембранных рецепторов и т.п. Указанные отклонения могут существенно модифицировать характер клеточного ответа на регулирующий стимул.

5. Нарушения работы факторов роста (Pascual M, Valles SL, Renau-Piqueras Jet al., 2003; Bonthius DJ, Karacay B, Dai D. Et al., 2004).

К настоящему времени известно, что в организме человека существует единая интегрирующая системы факторов роста (ФР), играющая важную роль в процессах роста и дифференцировки, межклеточной кооперации, ангиогенезе, предопределяют будущую морфологию (развитие) плаценты и пр.

ФР представляют собой небольшие полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию определенных типов клеток. Система ФР включает полипептидные ростковые факторы, специфические клеточные рецепторы, связывающие белки, регулирующие количество ФР, действующих на клетки-мишени. ФР вырабатываются различными типами клеток, находящихся во многих тканях. Взаимодействие ФР со специфичным рецептором вызывает изменение его конфигурации и активацию, что служит пусковым сигналом для реализации митогенного эффекта (Ширяева Т., Князев Ю., 1998).

Интегральная картина взаимодействий множества факторов с множеством клеток сложна, тем более, что часто даже отдельно взятый ростковый фактор обладает несколькими функциями. Удаление ростковых факторов из среды не всегда приводит просто к остановке клеточного деления, но часто вызывает программируемую клеточную смерть.

Несмотря на огромное разнообразие ФР и колоссальную разницу клеточных ответов (обзор Cross M. And Dexter T.M., 1991), можно сформулировать общие правила регуляции: для поддержания жизни нормальных клеток высших организмов абсолютно необходимо их

взаимодействие с уникальной комбинацией специфических ростковых факторов; одна и та же клетка может взаимодействовать с несколькими ФР; один и тот же ФР может оказывать влияние на разные типы клеток; уровень экспрессии данного ФР, а также восприимчивость и характер ответа являются специфичными для каждого данного типа клеток;

В настоящее время описано несколько десятков ФР, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины (Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и др., 1998; Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al., 1996), важную роль в эмбриогенезе, в частности, в процессах дифференцировки эмбриональных тканей. Отмечено, что в раннем эмбриогенезе перестройка и миграция клеток зародыша происходит с участием трансформирующего фактора роста (ТФР- β). В экспериментах, проведенных Y. Ogura и соавт. (1998), подтверждена важная роль тромбоцитарного ФР в эмбриогенезе у мышей. Велика роль ФР в органогенезе (Khaliq A., Li X.F., Shams M. et al., 1996). По данным M. Faxon и соавт. (1998), патология плаценты при ЗВУРП связана с повреждениями плацентарных рецепторов эпидермального ФР (ЭФР).

В работах ряда авторов (Athannassiades A., Lala P.K., 1998; Jojovic M., Wolf F., Mangold U., 1998) выявлено увеличение содержания инсулиноподобного ФР (ИФР) в сыворотке крови на протяжении беременности и положительная корреляция этого показателя с размерами плода при рождении. D. Hill и соавт. (1998) установили прямую корреляцию между уровнем ФР фибробластов-2 (ФРФ-2) в сыворотке крови беременной и размерами плода во II триместре беременности и перед родами. В опытах, проведенных в культуре эмбриональной ткани у крыс M. Jojovic и соавт. (1998), показано, что ЭФР и сосудисто-эндотелиальный ФР (СЭФР) стимулируют развитие плацентарной ткани. Отмечено, что добавление каждого из указанных факторов способствует значительному увеличению всей площади плаценты. Кроме того, СЭФР увеличивает область

трофобласта и кровеносных сосудов более чем в 2 раза, что приводит к увеличению площади обменной поверхности плодовой части плаценты.

6. Смерть поврежденных клеток в результате апоптоза (Holownia A, Ledig M, Menez JF., 1997; Light KE, Belcher SM, Pierce DR., 2002), окислительного напряжения (Henderson GI, Chen JJ, Schenker S., 1999; Thomas JD, Garcia GG, Dominguez HD, Riley EP.2004).

Алкоголь включает механизмы апоптоза путем блокирования протективных эффектов ФР нервных клеток и ИФР. Как уже говорилось, из-за токсического воздействия алкоголя нейроны неправильно располагаются в мозге и не обеспечивают полноценность своих связей, как в качественном, так и в количественном отношении. И при этом они незамедлительно уничтожаются. Механизмы такого уничтожения могут быть различными. Описано не менее 6 форм клеточной гибели под влиянием внешней и внутренней среды: апоптоз, автолизис, аноксиз, парептоз, автофагоцитоз, некроз. При алкоголизме этот феномен близко соприкасается с апоптозом.

Апоптоз – целенаправленный, активный метаболический процесс запрограммированной клеточной смерти, который может запускаться токсическим действием алкоголя. Очевидно, что в основе механизма апоптоза лежит получение нейроном молекулярной информации о его несоответствии генетической предначертанности, которая заложена (записана) в нем самом и его геноме.

Процесс апоптоза структурно разделяют на три независимые фазы: инициация, эффекторная фаза и деградация (Булгакова В.А.). Фаза инициации может быть достигнута различными путями: удалением факторов роста, гипоксией, гипероксией, перекрестным связыванием соответствующих рецепторов, нарушением сигналов клеточного цикла, дисфункция митохондрий, нарушение нормального уровня кальция в клетке и др.

Множество внешних импульсов могут вызывать повреждение тканей путем неадекватной активации апоптоза. Он инициируется, когда клетка

подвергается стрессу (гипоксия, токсическое воздействие, отсутствие ФР) или при активации рецепторов клеточной гибели (Fas). Такие стимулы клеточной гибели усиливаются путем активации большого числа механизмов сигнальной трансдукции, которая приводит к посттрансляционным изменениям или индукции транскрипции BH3-протеинов – внутриклеточный этап чувствительности. Большинство BH3-протеинов (Bim, Bad, PUMA, Nix; EGL-1 аналоги) олигомеризуются с антиапоптотическими Bcl-2-подобными протеинами (CED-9 аналоги), освобождая проапоптотические мультидоменные Bcl-2 белки (Bax-подобные, Drob1-аналоги) для вхождения в митохондрии после реолигомеризации. Алкоголь нарушает экспрессию гена bcl-2 и таким образом запускает механизм апоптоза у плода. Некоторые BH3-протеины (например, Bid) напрямую олигомеризуются с Bax-подобными протеинами для облегчения вхождения в митохондрии. Митохондриальные взаимодействия затем приводят к высвобождению множества факторов апоптоза, включая Smac/DIABLO, Cyto c (цитохром c), Endo-G (эндонуклеаза G), фактор индукции апоптоза (AIF) и Omi в цитозоль. Smac/DIABLO (Hid, Grim и Reaper) нейтрализуют IAP, Endo-G расщепляет ДНК, AIF и Omi гидролизуют белки и/или катализируют распад ДНК. Освобождение цитохрома облегчает образование апоптосомы, многомерного белкового комплекса, состоящего из Apaf-1 (CED-4/Dapaf-1 аналог) и каспазы 9. В отсутствие летальных стимулов IAP блокируют образование апоптосомы и активность каспазы-3. Если апоптосома формируется, она активирует эффекторные прокаспазы (CED-3 и drICE аналоги), такие как прокаспаза-3, образуя активные ферменты, расщепляющие белки-мишени в клетках, способствуя апоптозу.

Наиболее пристальное внимание этому вопросу уделяется группой авторов в эксперименте на мышах и цыплятах, подвергшихся воздействию этанола, отмечена активация апоптоза и в сердце (Bruyere HJ, Stith CE, Thorn TA., 1994; Bruyere HJ, Stith CE., 1993). ФАС часто сочетается с пороками

сердца: тетрадой Фалло, ДМПП, ДМЖП (Twal WO, Zile MH., 1997; Carones F, Brancato R, Venturi E. Et al., 1992).

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается и оксидативным стрессом, активацией процессов перекисного окисления липидов. Свободнорадикальные механизмы играют важную роль в патогенезе ФАС (Bailey SM, Pietsch EC, Cunningham CC., 1999). Свободные радикалы, взаимодействуя с ДНК, структурно модифицируют ее. Кроме того, они повреждают клеточные мембраны, а также мембраны органелл клетки, в частности митохондрий. Этанол повышает разновидности реактивного кислорода через митохондриальное дыхание, через окисление этанола ферментами типа цитохрома P-450 2E1. Окислительное напряжение, дисбаланс между образованием и разрушением реактивных форм кислорода приводит к нейродегенеративным изменениям (Головко Н.Я., 2001).

1. «Вторичные» источники повреждения: измененная плацентарная функция (Altura BM, Altura BT, Corella A. *Et al.*, 1992), гипоксия (ишемия) (Savoy-Moore RT, Dombrowski MP, Cheng A. Et al., 1989; Holownia A, Ledig M, Mapoles J. Et al., 1999), образование ацетальдегида (Giavini E, Broccia ML, Prati M. *Et al.*, 1992; Cassarino DS, Bennett JP Jr., 1999) и т.п.

Плод в утробе матери находится в неразрывной связи с ее организмом. Плацента в этой системе выполняет многочисленные функции: транспортную (перенос различных веществ от матери к плоду и обратно), дыхательную, питательную (трофическую), метаболическую (за счет деятельности ферментов плаценты) и ряд др. Кроме того, плацента является мощным эндокринным органом, который вырабатывает различные гормоны, необходимые для развития плода и подготовки матки к родам.

Развивающийся плод и плацента, как единое целое, бурно реагируют на любые отрицательные воздействия, не свойственные нормальному, заложенному природой механизму развития. Действие алкоголя и ацетальдегида на стенки сосудов плаценты проявляется, в частности, в

спадении и запустевании части их. Такая сосудистая сеть плаценты уже не в состоянии снабдить плод в должном объеме всем необходимым.

Особенности кровообращения плода увеличивают степень его поражения алкоголем, поступающим от матери. После прохождения через плаценту этанол и ацетальдегид попадают в пупочную вену. Из пупочной вены 60-80% крови направляется по воротной вене в печень, 20-40% крови, минуя печень, через венозный (аранциев) проток попадает сразу в нижнюю полую вену. Поэтому достаточно большое количество этанола и его метаболитов, прошедших через плаценту, достигает сразу сердца и мозга плода. Алкоголь, проходящий через печень плода, обезвреживается недостаточно эффективно. Активность ферментов-окислителей в печени плода составляет всего 20% активности ферментов взрослых людей. Главный выделительный орган плода для большинства продуктов его обмена - плацента, второе место занимают почки. Установлено, что алкоголь и его метаболиты, выделяясь через почки и попадая в амниотическую жидкость, в которой «плавает» плод, могут быть им заглочены и вновь всасываются в кишечнике. Замедленное кровообращение в плаценте женщин-алкоголичек и повторное поступление алкоголя в плод через кишечник создают условия для более длительной циркуляции этого яда в крови плода и усиления его токсического действия.

По данному направлению планировалась работа Horigucht и соавт. Они исследовали эффекты от введения этанола на материнском и эмбриональном кровотоке обезьян 3-го триместра (2-4г/кг). Было выявлено существенное сокращение эмбрионального кровяного давления, эмбриональный ацидоз, в то время, как только минимальные изменения были отмечены в материнском организме.

Установлено, что у женщин употребляющих алкоголь, беременность протекает на фоне первичной недостаточности плаценты, реализующейся в 90,6% случаев в гипоксический синдром, 15,6% - задержку развития плода,

9,4% - в антенатальную гибель плода (Сащенко А.И., 2007). Происходит снижение массы плаценты и плодно-плацентарного коэффициента, возникают белые инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы, нарушается микроциркуляция в спиральных артериях. Результатом деструктивно-пролиферативных изменений в плаценте является нарушение основных ее функций, часто проявляющееся хронической фетоплацентарной недостаточностью. В конечном итоге развивается ЗВУРП (фетопатический эффект - Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др., 1991).

Морфологические отклонения, выявленные во многих исследованиях (Бурлев В.А., 1992; Faxen M., Nastell J., Blanck A. et al., 1998), представляли собой: включения в виде кистозных изменений; нарушения толщины плаценты; отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях; ишемические инфаркты плацентарной ткани различной давности; типично наличие афункциональных зон плаценты - зон неомываемых материнской кровью. Документировались также недостаточная гестационная перестройка эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий; диффузная лейкоцитарная инфильтрация, местами с некрозом подлежащей ткани. В 46,8% наблюдался феномен “тощей” пуповины; массивное отложение солей кальция в плацентах; преобладание промежуточно-зрелых ворсин (46,9%) и промежуточно-незрелых ворсин (21,8%); склероз стромы ворсин.

Под влиянием алкоголя происходит активация функции плаценты, повышение в ней уровня компенсаторно-приспособительных и метаболических процессов. А именно: при длительном или повторном воздействии происходят чрезмерная активация деятельности плаценты и напряжение всех имеющихся компенсаторных механизмов, сменяющаяся в последствии стадией угнетения, дезорганизации основных функций и развитием необратимых деструктивных процессов (Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и др. , 1998).

Этанол вызывает и дисгормоноз во время беременности – снижается концентрация глюкокортикостероидных, тиреоидных гормонов, которые вместе с ретиноевой кислотой регулируют транскрипцию ДНК в клетке (Эванс, 1988).

Следует подчеркнуть, что этанол повышает проницаемость плацентарного барьера для других веществ, в том числе и токсического свойства.

Образующийся в процессе метаболизма этанола, ацетальдегид обладает способностью образования белковых комплексов. Это приводит к активации ферментов, уменьшению репарации ДНК, продукции антител, истощению глутатиона, митохондриальной токсичности, нарушению утилизации кислорода и повышенному синтезу коллагена (<http://www.rod.ru/9months/alko.html>). Все это в общебиологическом плане выражается замедлении роста и развития плода.

При проведении экспериментальных исследований по изучению эмбриотоксичности ацетальдегида (Miller MW., 1996), были отмечены у выживших эмбрионов мышей отклонения в ЦНС и замедление внутриутробного роста, но при этом лицевых аномалий не наблюдалось.

В целом, токсическое действие этанола приводит к усугублению уже имеющейся соматической патологии родителей, создаются еще более неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода, увеличивается риск осложнений течения беременности и родов. Это, в свою очередь способствует возникновению патологических состояний в периоде новорожденности, а в дальнейшем приводит к частой утрате ребенком нормальной жизнедеятельности, его инвалидизации и социальной дезадаптации.

Материнский алкоголизм сопровождается плохим питанием, нередко сочетается с курением. Одновременное употребление алкоголя и

никотина примерно в 2 раза замедляет рост эмбриона (Тимошенко Л.В., Скакун Н.П., Скакун Г.К. , 1987) в сравнении только с употреблением этанола и в 4 раза увеличивают риск рождения ребенка с ЗВУРП.

Начиная с 18 недели беременности, спиртные напитки вызывают у плода состояние алкогольной зависимости. В таких случаях дети рождаются признаками абстинентного синдрома, подобного тому, какой бывает у взрослых в состоянии похмелья.

Этанол накапливается в грудном молоке и активно выводится молочными железами. Концентрация алкоголя в молоке обычно превышает на 10% его концентрацию в плазме крови (Тимошенко Л.В., Скакун Н.П., Скакун Г.К., 1987).

Анализируя другой подход в изучении патогенеза алкогольной эмбриофетопатии, следует остановиться на работах Elizabeth J., Kovacs Ph. D., A.N. Messingham (2003), показавших нарушения хемотаксиса и образования макрофагов, выработке антител к собственным тканям организма у злоупотребляющих алкоголем людей.

Разрушение мозговой ткани при хроническом алкоголизме II и III степени приводит к освобождению мозговых протеинов (антигенов)-S-100 и возникновению аутоиммунного ответа. Есть вероятность того, что у женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, во время беременности иммунный ответ на S-100 может быть причиной нарушения развития мозга плода. В настоящее время доказана тропность S-100 к тем нейронам, которые находятся в периоде интенсивной организации (http://hospital.playland.ru/article9_article_80_1.phtml). Иммунное воздействие на мозговые антигены (S-100) ведет к неблагоприятному влиянию на развитие мозга плода. В этой связи иммунный ответ на S-100 у беременных женщин может служить маркером риска развития ФАС.

Таким образом, вклад эпигенетического воздействия и токсического (тератогенного) влияния в процессы формирования ФАС в настоящий период не вызывают сомнений. Однако, по-видимому, морфологические изменения и клинические проявления патологии в различных органах неоднозначны. При этом остается неясным их роль в нарушении обменных процессов в возрастном аспекте в условиях общего семейного воспитания и ухода, так и пребывание в учреждениях интернатного типа (УИТ).

1.4. ФАС: функциональные отклонения и связь с клиническими синдромами

Биомаркеров ФАС на современном этапе не существует, поэтому большая роль в диагностике отводится структурно-функциональным отклонениям. По клиническим проявлениям все симптомы ФАС делят на следующие группы: нарушения физического развития; дисморфизм лицевого черепа; отклонения со стороны ЦНС.

Главным клиническим проявлением ФАС считают несоответствие *роста и массы* возрасту ребенка (в 98%). Выявлена четкая корреляция между массой тела, длиной тела и окружностью головы новорожденных и воздействием алкоголя впервые 2 мес беременности (American Academy of Pediatrics, 1993). При этом пренатальная задержка больше касается длины тела, чем массы. Средние показатели массы и длины тела новорожденных с ФАС составляют 2260г и 45-46см. Характерной особенностью задержки роста при ФАС является то, что она не восполняется в младенческом и детском возрасте.

Наиболее типичными проявлениями *черепно-лицевого дисморфизма* (в 95%) являются короткие глазные щели, сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы, недоразвитие подбородка, низкий лоб, низко

посаженные уши, маленький седловидный нос, уплощенный затылок, неправильный рост зубов (www.nap.edu/readingroom/books/fetal).

Со стороны ЦНС (89%) наблюдаются структурные, неврологические и функциональные отклонения (Kellerman, T. , 1999). К структурным отклонениям относят микроцефалию (в 84%), клинически значимые мозговые аномалии, верифицированные при нейровизуализации (гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела, неполная голопрозэнцефалия и т.п.).

Неврологические отклонения включают задержку двигательного и речевого развития (в 80%); дисфункцию тонкой моторики; зрительные и слуховые нарушения (в 25%) в виде нейросенсорной тугоухости, косоглазия, астигматизма; расстройства пищевого поведения и сна (неправильные циклы - Streissguth, A., Barr, H., Kogan, J., Bookstein, F., 1996).

Функциональные отклонения подразумевают успеваемость и освоение навыков существенно ниже ожидаемого от ребенка данного возраста и уровня школьного обучения. Наблюдается познавательный дефицит, проблемы с вниманием или гиперактивность, трудности перехода от одной деятельности к другой, трудности в приобретении социальных навыков.

Задержка умственного развития или нижняя граница нормы – наиболее частое проявления ФАС. Средний уровень IQ составляет 65 – 70, что соответствует легкой степени нарушения, но здесь отмечается высокая индивидуальная вариабельность (Wilkemeyer MF, Chen SY, Menkari CE. Et al., 2003). Так, дети с выраженными дизморфическими нарушениями имеют средний IQ около 55, с умеренными – 68, с легкими – 82. Как правило, связь между признаками дизморфогенеза и интеллектуальными нарушениями стойкая и мало вариабельная (Durden MJ, Jacobson SW, Socol RJ et al ., 2005). Важно отметить, что когнитивные и речевые нарушения расстройства фактически не зависят у детей с ФАС от особенностей обучения и воспитания. Впоследствии нарушения интеллекта, поведенческие

расстройства, нарушения общения, тревога, дисфория приводят к стойкой дезадаптации или инвалидности.

По данным Б.Е. Микиртумова, применявшего Denver Test у детей с ФАС выполнение навыков тонкой моторики отмечается в среднем на 18%, крупной моторики – на 33%, речевые задания – на 6%, навыки социальной адаптации – на 39%. IQ по Wechsler снижен на 35% (65-70 баллов); синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) возникает у 75-80% детей.

Дети с ФАС имеют невыразительную речь, бедную грамматику, чтение, письмо. Они учатся эксплуатировать невербальные реплики, чтобы поддержать диалог. Не учатся на прошлых ошибках, эгоцентричны, импульсивны, свободны и бесстрашны, очень конкретны в размышлениях. Не видят связи между причиной и последствиями, у них страдает приспособление к социальной окружающей среде. Редко раскаиваются за свои поступки. Часты истерики и расстройства из-за отсутствия результата поступка, не «чувствуют» опасность. Бедная моторная координация может приводить к травмам. Могут иметь высокую терпимость к боли (Elliott EJ, Payne J, Naan E, Bower C., 2006).

У детей с ФАС были описаны и другие нейроповеденческие и аффективные отклонения: повышенная отвлекаемость, возбудимость, агрессивность, дисциплинарные нарушения, аутизм и необучаемость (Nanson J.L., 1992). Проверка на соответствие детей их возрасту показала, что большинство детей с ФАС имеют моторную, умственную и социальную задержку развития. Последствия даже умеренного антенатального воздействия алкоголя на плод проявляются в пониженных умственных показателях детей, по крайней мере, до 6-летнего возраста.

Тератогенное действие алкоголя может приводить к порокам развития и других органов и систем. Так, уродства половых органов встречаются в 46% случаев, со стороны костной системы сколиоз – радиоульнарный синостоз,

косолапость, аномалия klippel-feil, сколиоз, сложные уродства ШОП, отклонения в составе костной ткани (44%), врожденные пороки сердца – ДМПП, ММЖП, легочная гипоплазия артерий и прерывание дуги аорты, типа А, атриовентрикулярные дефекты (29%) (Пальчик А.Б. , 2009).

Дети с ФАС – часто болеющие дети. Это связано с фетотоксическим действием этанола, который нарушает хемотаксис, образование макрофагов и цитокинов.

Длительное наблюдение за пациентами с ФАС позволили считать, что лицевой дисморфизм меняется с возрастом. Так, после наступления половой зрелости, характерные лицевые особенности ФАС могут стать менее выраженными для обнаружения. Следовательно, именно эти признаки должны учитываться у младенцев и ценность диагноза возрастает при ранней диагностике.

В подростковом возрасте такие дети склонны к кражам, имеют бедность суждений, склонны к злоупотреблению алкоголем и другими наркотическими веществами. Склонны к депрессии и самоубийству, наблюдаются нарушения сексуального поведения, многие не в состоянии управлять деньгами. Среди них высокий уровень преступности.

Причинами перинатальной смертности при ФАС в основном являются гипоксия плода, асфиксия, гипотрофия и функциональная незрелость, наличие врожденных уродств, несовместимых с жизнью.

В заключение данной главы следует отметить, с одной стороны, высокий интерес к проблеме ФАС (эпидемиология, клиника, диагностика) в зарубежной литературе. На это указывает обилие научных публикаций, исходящих из многих стран. Постоянно проводятся конференции, конгрессы, симпозиумы: Ferst European Conferens on FASD (3-5 ноября 2010г) в Нидерландах; в апреле 2011 года в Ontario (Канада и др.)

С другой стороны отечественные исследования не могут считаться достаточными, публикаций крайне мало. Можно привести в этом плане единичные статьи, методические рекомендации (Пальчик А.Б., 2009) и главу в монографии Пальчика и И.П. Шабалова (2009).

Обращает на себя внимание и проявления удивительной мозаичности и фрагментарности во взглядах мировой медицинской общественности не только в диагностических подходах, но и в вопросах изучения патогенеза, эпидемиологии ФАС. Нерешенными остаются проблемы генетической предрасположенности детей к ФАС и вообще роль генетической компоненты.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа выполнена в ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ с 2005 по 2011г на базе кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета (зав. кафедрой - профессор В.И. Шилко); Государственных учреждений здравоохранения Свердловской области: «Специализированный дом ребенка» № 1, № 2, № 4, № 5, № 6, № 9 (ДР); МУ Городская детская больница № 10; МУ Детская психиатрическая больница № 31 (наркологическое отделение); Городская клиническая больница 24 (отделение патологии беременных); детских дошкольных физиологических учреждениях общего типа (ДДУ) Кировского района г. Екатеринбурга; в общеобразовательной школе (СОУ) г. Екатеринбурга. Экспериментальная часть работы с животными выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории и вивария ГБОУ ВПО УГМА. Всего обследованы 1221 человек: в ДР – 445 детей в возрасте от 1 месяца до 4-х лет; в ДОУ – 326 детей в возрасте от 1,5 до 4,5 лет; в СОУ – 342 ученика в возрасте 7 – 17 лет; в ГДБ № 10 – 54 ребенка от 1 месяца до 14 лет; в Детской психиатрической больнице № 31 – 25 детей в возрасте от 9 до 14 лет; в ГКБ № 24 – 29 беременных женщин.

Прежде чем приступить к выполнению данной работы, мы решили изучить уровень алкоголизации среди молодых людей (будущих родителей) с помощью анонимного анкетирования. Анкета (см. Приложение 1) состояла из двух частей (всего 21 вопрос): первые вопросы были направлены на знакомство с респондентом (пол, возраст и т.п.), остальные - на отношение к алкоголю, на которые нужно было отвечать «да» или «нет». Ответы переводились в баллы и суммировались. К лицам с высоким уровнем алкоголизации относились: девушки, набравшие 16 баллов и более, юноши – 21 баллов и более.

Опрошено 753 человека в возрасте от 17 до 26 лет, среди них девушки составили 509 человек, юноши – 244. Высокий уровень алкоголизации показали 284 (37,3%) человека, среди них 187 девушек и 97 юношей.

Большинство респондентов (87,3%) попробовали алкогольные напитки уже в школьном возрасте. Так, на вопрос «Когда вы впервые узнали вкус алкоголя?» были получены следующие ответы: до 5 класса – 12,5%, до 8 класса – 23,4%, до 11 класса – 51,4%, после школы – 12,75. Первая проба алкогольных напитков, в основном, приходится на возраст 14-16 лет, что свидетельствует о раннем приобщении подростков к алкоголю, причем 12,5% узнали вкус алкоголя до 5 класса. На вопрос «Часто ли вы употребляете спиртное?» 54,4% опрошенных ответили, что употребляют от нескольких раз в неделю до нескольких раз в месяц. Больше половины опрошенных (54,2%) отметили, что их друзья выпивают чаще 2-х раз в месяц (среди лиц с высокой алкоголизацией положительно ответили 80,3%, с низкой алкоголизацией – 38,4%).

В отношении употребления спиртных напитков в семье следует обратить внимание на то, что 42,5% ответили положительно на вопрос: «Видели вы своих родителей в состоянии сильного алкогольного опьянения?» Причем, среди лиц с высокой алкоголизацией положительно ответили 55,6%, а с низкой алкоголизацией – 34,5%. На вопрос «Считают ли ваши родные и родственники, что вы много пьете?» положительно ответило, только 18% людей с высокой алкоголизацией?

На вопрос «Бывали вы на занятии в нетрезвом виде?» положительно ответило 104 человека! На вопрос «Бывали у вас неприятности в учебе или работе из-за употребления алкоголя?» положительно ответили 6 человек (1,3%) с низкой алкоголизацией и 54 (19%) с высокой алкоголизацией. Обнадёживающим звучит ответ на вопрос «Можно ли весело провести

праздник или день рождения, совершенно не выпивая?» - «да» ответило 73,2%.

Как видно из вышесказанного, настораживает большой процент (37,3%) высокой алкоголизации индивидуумов 17 – 26 лет – потенциальных отцов и матерей грядущего поколения.

Не безынтересным мы посчитали изучить и распространенность употребления алкоголя среди беременных женщин (500 человек), которые также были проанкетированы с использованием анкеты T-ACE (O'Connor M. J., 2006). Анкета (см. Приложение 2) состояла из 4-х вопросов, на которые нужно было ответить «да» или «нет». Ответы переводились в баллы и суммировались. К лица злоупотребляющим алкоголем относились женщины, набравшие 2 балла и более.

На вопрос «Как вы относитесь к употреблению алкоголя во время беременности?» положительно ответили 70 женщин, что составило 14%. Вообще употребляют алкогольные напитки (в том числе и пиво) 171 женщина (34,2%). Один раз в неделю выпивают 22 опрошенных, один раз в месяц – 55, реже – 94. Высокий уровень алкоголизации определен у 46 женщин (9,2%).

Дизайн исследования

Согласно целям и поставленным задачам исследование проводилось в несколько этапов (см. рис. 2.1) с использованием апробированной на нашей кафедре (Бубнов А.А., 2010) диагностической системы антенатального воздействия алкоголя ИОМ (США):

1-й этап – ретроспективный скрининг популяции детей – воспитанников ДР (n=445) по анамнестическим данным (оценка физических показателей при рождении), в результате чего сформированы 2 выборки:

Основная (178 детей) – критерии включения диагностические признаки ФАС (м, l, ОГ меньше 10 процентиля) и *Контрольная* (267 детей) - м, l, ОГ больше 10 процентиля альтернативных показателей массы, длины и окружности головы при рождении.

Рисунок 2.1. Дизайн исследования



2-й этап – проспективный - оценка физических показателей на момент осмотра (м, l, ОГ) и морфометрия лица с оценкой размера глазной щели, выраженности желобка верхней губы и ширины верхней губы. В результате были сформированы 3 группы: 1 гр. – ФАС (n=62) – дети с низкими показателями (< 10 процентиля) физического развития при рождении и на момент осмотра + низкие показатели морфометрии лица; 2 гр. – чФАС (n=112) – дети с низкими показателями (< 10 процентиля) физического развития при рождении и на момент

осмотра не имеющие полного комплекса ФАС; 3 гр. – неФАС (n=249) – без признаков ФАС.

С целью валидации диагностической методики были обследованы и дети ДДУ (n= 326) и СОУ (n= 326).

3-й этап – проспективный, лабораторно-инструментальное обследование детей по выделенным группам (ФАС, чФАС и неФАС).

4-й этап – экспериментальное исследование на животных: моделирование и сопоставление действия алкоголя с беременными женщинами и детьми с ФАС; обследование беременных женщин на предмет содержания факторов роста (ФР) и анализ течения гестационного периода; формирование концепции патогенеза.

5-й этап – поиск возможных методов абилитации и реабилитации детей с ФАС и чФАС.

После проведения ретроспективного учета антропометрических данных детей ДР при рождении (I этап) были сформированы 2 группы: 1-я гр. – основная (дети, имеющие при рождении ЗВУРП) и 2 гр. – контрольная.

II этап скрининга включал в себя выявление следующего ведущего диагностического критерия ФАС: морфологических характеристик строения лица по альтернативным показателям (короткая глазная щель, узкая кайма верхней губы, выраженность желобка, идущего от верхней губы к носу). В результате было сформировано 3 группы детей: I гр.- дети с ФАС (Q 86 по МКБ 10) которые согласно диагностическим критериям имели низкие показатели физического развития и морфологические отклонения; II гр. – чФАС – дети с низкими показателями физического развития в сочетании с 1-2 признаками морфологических отклонений (неполный комплекс), свидетельствующих о возможном воздействии на ребенка внутриутробного

алкоголя; 3 гр. – неФАС (контрольная) – дети с нормальным физическим развитием и без морфологических отклонений строения лицевого черепа.

Для уточнения специфичности используемых диагностических критериев и, учитывая, что в ДР концентрируется «особый» социальный контингент, мы провели исследования и в школьно-дошкольных физиологических учреждениях.

В соответствии с полученными данными о количественных соотношениях по трем выделенным группам, как в основной популяции детей, находящихся в ДР, так и данные при исследовании детей в ДДУ и СОУ сделаны предварительные выводы о возможной общепопуляционной распространенности влияния внутриутробного воздействия алкоголя на развитие детей.

На III этапе (проспективном) исследования типа сравнения с контролем дана характеристика нервно-психического развития детей по выделенным группам.

Методы исследования и их объем

1. Антропометрические измерения (массы, роста и окружности головы) проводились по общепринятым точкам с использованием стандартных измерительных приборов (сантиметровая лента, ростомер, рычажные и электронные весы).

2. Основные лицевые аномалии документировались по шкале «губы-желобок» и путем измерения дины глазной щели (рис. 2.2).

Короткие глазные щели диагностируют в случае их величины менее 10-ой процентиля соответственно возрасту и расовым нормам (см. приложение 1).

Для более достоверных результатов измерялась глазная щель с помощью фотометрии (цифровая фотография лица ребенка в 2- позициях – см. рисунок 2.3.).

Рис. 2.2. Шкала выраженности диагностических критериев ФАС по особенностям строения верхней губы и размерам глазной щели

Copyright: Susan Astley, Ph.D., FAS Diagnostic & Prevention Network, University of Washington, Seattle WA, USA

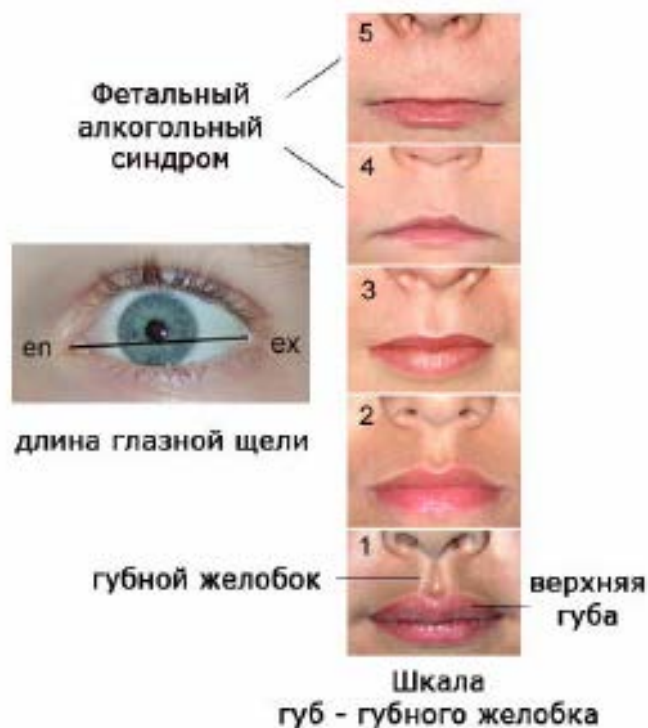
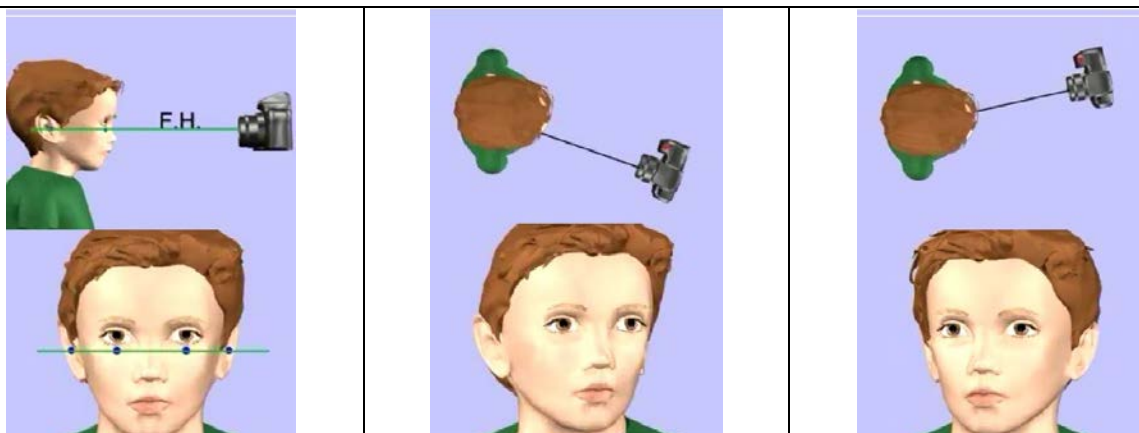


Рис. 2.3. Методика фотометрии лица ребенка в 2-х позициях



В основную группу были включены дети, у которых окружность головы и ширина глазной щели были ≤ 10 перцентилей, ширина верхней

губы и выраженность губного желобка составляли 3 - 5 ранг. Критерий исключения – монголоидный тип лица.

Были использованы таблицы «WHO Child Growth Standards» с разрешенной адаптацией показателей в соответствии с приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998.

3. Клинико-анамнестический метод: изучение акушерско-гинекологического анамнеза матерей, характера и наличия отклонений родовой деятельности, течение неонатального периода, развития патологических состояний, проводимой терапии.

4. Для определения TGF- β 1 использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Human TGF- β 1 ELISA BMS249/2 and BMS249/2TEN, Bender MedSystems, Австрия; тест-система Rat TGF- β 1 ELISA BMS 623 and BMS 623TEN, Bender MedSystems, Австрия).

5. Для выявления точечных мутаций в геноме (мутаций генов алкогольного цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADH1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2) с целью определения врожденной недостаточности ферментов, отвечающих за распад алкоголя, использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявления мутации в лейкоцитах крови.

6. Гистологическое исследование включало обзорную оценку состояния ткани мозга, сердца, печени и почек лабораторных животных с применением окрасок гематоксилином-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и по Нисслю, шик-реакция; проводился подсчет общей численной плотности нейронов (Автандилов Г.Г., 1973).

7. Электронномикроскопическое исследование головного мозга лабораторных животных осуществлялось на электронном микроскопе

ЛЕМ-200СХ при ускоряющем напряжении 80 киловольт. Фрагменты мозговой ткани объемом не свыше 1 куб. мм фиксировали в 2,5% растворе glutaraldehyde, импрегнировали четырехокисным осмием. Затем материал обезвоживали в спиртах восходящей концентрации по общепринятой методике. Далее кусочки ткани заключали в эпоксидные смолы и после полимеризации готовили срезы на ультрамикротоме LKB. Срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Этот же метод применен при исследовании мозга летального случая ребенка с чФАС.

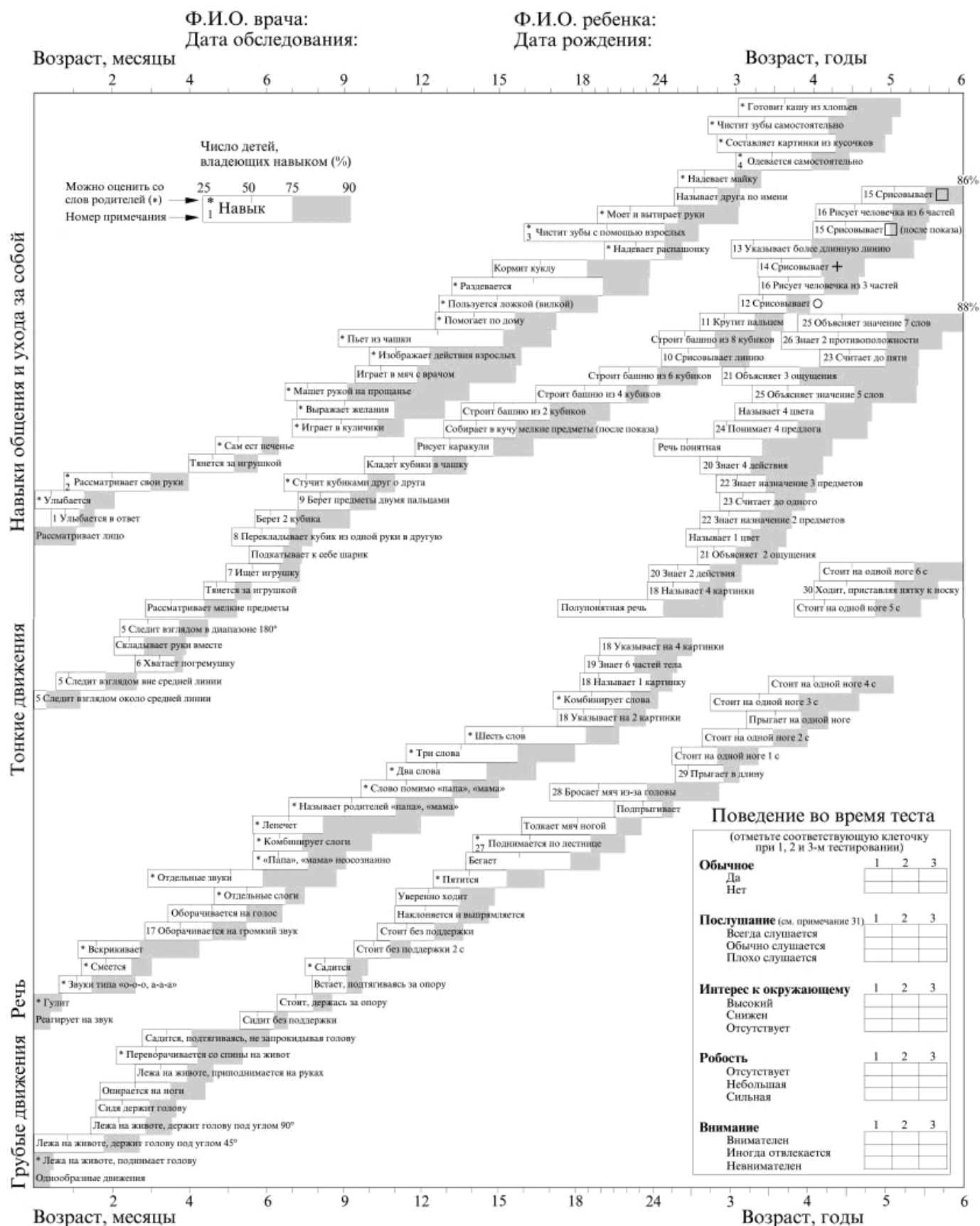
8. Для оценки психомоторного развития детей использовался Денверский тест II (Denver II, [Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al; Pediatrics. 1992](#)), который позволяет оценить четыре стороны поведения: общие двигательные навыки, тонкие движения, речь и личностно-социальные навыки (см. рис. 2.4). С его помощью можно быстро определить психомоторное развитие детей дошкольного возраста. Психомоторное развитие по условиям теста считается «с задержкой»:

- если получено два и более «негативных» ответов по любым двум и более подуровням оценки из четырех;
- по одному подуровню получено два «негативных» ответа, а по другому один «негативный» ответ и поэтому же подуровню нет ответов «с опережением».

Выявляются умеренное отставание психомоторного развития, если:

- по одному из четырех подуровней имеются два и более «негативных» ответа;
- по любому из четырех подуровней получен один «негативный» ответ и поэтому же подуровню нет ответов «с опережением».

Рисунок 2.4. Карта оценки психомоторного развития (Денвер-тест II)



Психомоторное развитие считается *соответствующим возрасту* (нормальным), если результаты тестирования не укладываются в предыдущие категории.

Кроме того, проведен фактический анализ заключений и диагнозов специалистов-психоневрологов имеющих в медицинской документации ДР.

9. Питание и развитие ребенка оценивалось на основании динамики стандартных антропометрических показателей ретроспективно, за период нахождения в ДР, при помощи программы «WHO Anthro» (version 3, April 2009) см. выше. По данным динамики показателей размеров окружности головы (ОГ), веса (m), роста (l) с интервалом 3 месяца рассчитана траектория и скорость роста.

10. Для объективизации состояния метаболических процессов в организме оценивали динамику общей температуры тела в течении суток (циркадный ритма температуры - ЦРТ). Измерение проходило с интервалом 3 часа, ректально, в течение суток электронными термометрами (торговая марка AND A@D MEDICAL, DT-625).

11. Состояние органов слуха и зрения оценивалась по заключениям специалистов (сурдолог, окулист): документировалось наличие врожденной патологии, функциональных отклонений. Проведено скрининговое сурдологическое обследование детей методом регистрации отоакустической эмиссии (система AccuScreen фирмы Madsen филиала компании GN Otometrics, Дания). После прохождения скрининга система выдает два варианта ответа: PASS или REFFER. В первом варианте – нарушения слуха у обследуемого отсутствуют, во втором - предполагается повторное тестирование или обследование на базе специализированного медицинского центра с использованием стационарной аппаратуры.

12. ЭЭГ исследования выполнялись при помощи компьютерного электроэнцефалографа «NICOLET Bravo» (США). Запись с 12 электродов в состоянии бодрствования с открытыми глазами, референтные электроды накладывались на уши. Запись ЭЭГ данных осуществлялась со скоростью 30 мм/сек. Анализировались данные монополярной и биполярной регистрации: характеристики основной активности, характер усиления медленноволновой активности, наличие неспецифической пароксизмальной активности и эпилептиформной активности.

13. При исследовании постоянного потенциала (омега – потенциала) головного мозга (Бехтерева Н.П., Илюхина В.А., 1986, 1989; Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., 1996, 2001, 2003): на кожу головы помещали неполяризуемый электрод над лобной долей головного мозга, референтный неполяризуемый электрод размещали на запястье правой руки. Регистрацию осуществляли с помощью усилителя постоянного тока с входным сопротивлением, превышающим 1 МОм. Измерение длилось течение нескольких минут, фиксировали полученные показатели в виде потенциалов милливольтового диапазона.

14. УЗИ внутренних органов и НСГ выполнялись аппаратом «Карис плюс» (Россия, ОАО «Уральский приборостроительный завод») с использованием линейного и конвексного датчиков.

Общее количество, проведенных обследований представлено в табл. 2.1.

Для абилитации обследуемых детей была использована «сенсорная комната» с набором разных стимулов (света, музыки, цвета, тактильных ощущений), которые позволяют активизировать различные функции ЦНС. Занятия проводятся в основном индивидуально. Оборудование «сенсорной комнаты»: сенсорная тропа для ног, пуфик-кресло с гранулами, зеркальный шар, прибор для создания световых эффектов, звездная сеть с контролем, волшебная нить с контролем, фонтан комнатный,

профессиональный ионизатор со звуками природы, детский зеркальный уголок, игровое панно «звездное небо», «светящиеся нити», настенные модули «сравнение цветов», с объемными телами, для упражнений запястья, пучок фиброоптический «звездный дождь», стеллаж «водопад», колонка пузырьчатая с подсветкой рыбками, вестибулярный тренажер «перекасти поле» и т.п.

Таблица 2.1. Общее количество, проведенных исследований

№ п/п	Вид исследования	Объем исследования
1.	Оценка физического развития	n=1113
2.	Морфометрия лицевого черепа	n=1113
3.	Оценка нервно-психического развития (Денвер-тест)	n=124
4.	Исследование уровня TGF- β 1	n=71
5.	Определения мутаций генов CYP2E1, ADN1B, ALDH2	n=20
6.	Исследование циркадного ритма температуры	n=148
7.	Исследование слуха	n=88
8.	Исследование органов зрения	n=34
9.	ЭЭГ	n=69
10.	УПП	n=69
11.	УЗИ внутренних органов	n=445
12.	НСГ	n=445

Абилитационный комплекс подбирался индивидуально в зависимости от возраста и результатов Денверского теста.

Пример используемых упражнений:

Упражнение 1: «Давай поиграем» (от 6 до 9 мес.) используется для развития мелкой моторики рук, тактильной чувствительности и дифференциации предметов, формирования представлений о различной текстуре и свойствах предметов. Ребенка берут на руки и прогуливаются по комнате, знакомя его с особенностями вещей, воспринимаемых на ощупь. Ребенок ощупывает предметы, а взрослый называет его свойства: мягкий, твердый, гладкий, холодный и т.п.

Упражнение 2: «Колонна с пузырьками и рыбками» (от 9 мес. до 1г) используется для формирования навыка зрительного сосредоточения, развития внимания, тактильной чувствительности, для подготовки формирования активной речи, обогащения словарного запаса. Внимание ребенка привлекают к Пузырьковой колонне: «Посмотри, как поднимаются и опускаются рыбки. Пузырьки играют с ними. Как булькают пузырьки? Буль-буль... Давай потрогаем колонну, погладим ее. Садись поближе, обними ее ручками (ощущает вибрацию). А кто же там в зеркале? Да это наш малыш. Давай поиграем с зеркалом».

Упражнение 3: «Посчитаем шарики» (от 1г до 1,6 лет) – показывают шарики в бассейне: «Посмотрите, как много здесь шариков. Я возьму один шарик. Покажите где один шарик? А где много шариков? Возьми один шарик. Сколько ты взял шариков?» В процессе игры развиваются математические представления ребенка.

Для коррекции зрительно-моторной координации, ориентировочных реакций по очереди используются пузырьковая колонна, зеркальный шар и другие световые стимулы, подвижные конструкции (мобайлы). Для коррекции слуховых ориентировочных реакций используются различные музыкальные инструменты, погремушки, колокольчики. Для развития тактильных ощущений используются предметы различной формы из разного материала. Сенсорная комната позволяет обогатить ребёнка

положительными эмоциями. В Сенсорной комнате удобно проводить работу по стимулированию и развитию общих движений, так как мягкие маты на полу и стенах создают безопасную обстановку, где ребёнок защищён во время падений от ударов.

В терапии детей использовался и метод транскраниальной микрополяризации мозга (ТКМП) силой тока 0,03-0,08 мА в виде сеансов по 15-20 мин каждый не чаще 1 раза в неделю через 2 электрода, которые накладывают следующим образом: катод на нижние отделы затылочной области левого полушария, анод сначала в течение 3-6 сеансов на границу нижнелобной области и передних отделов верхней височной извилины, затем в течение 2-3 сеансов на проекции моторной коры левого полушария (патент № 2180245, Илюхина В.А., Шайтор В.М., Кожушко Н.Ю. и др.).

Статистическая обработка материала

Результаты исследования обработаны с использованием статистической программы «STATISTICA v. 6.0». Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U). В качестве теста для средних при сопоставлении полученных данных с показателями группы сравнения использовался однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия t Стьюдента для парных и непарных сравнений. Для множественного сравнения применялся критерий t -Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для определения различий между двумя группами по качественным признакам был использован критерий соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Корреляционный анализ осуществлялся методом Спирмена (R).

Данные основных антропометрических измерений обрабатывались при помощи программы «WHO Anthro» (version 3, April 2009) для ПК на основании свободного лицензионного соглашения (WHO Software License Agreement, Department of Nutrition, World Health Organization, <http://www.who.int/childgrowth/publications/en/>).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ

3.1. Особенности морфометрических показателей обследуемых детей и эпидемиология ФАС в России

Следует отметить, что в настоящее время в отечественной медицине не существует учета врожденных состояний, связанных с внутриутробным воздействием на плод алкоголя. Исследование, согласно целям и задачам, осуществлялось в несколько этапов. Как уже говорилось в главе 2, на первом этапе проведен первичный сплошной поперечный скрининг 445 детей ДР, в результате которого были сформировано две выборки: 1-я, основная, где критериями включения стали ведущие диагностические признаки ФАС – низкие (ниже 10 перцентили средних популяционных данных) показатели веса, роста, окружности головы (стандарт исследований, регламентированный приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998 и приказом МЗ РФ и СР № 307 от 28.04.07 для амбулаторно-поликлинической службы). Вторая выборка, контрольная, была рандомизирована в тех же учреждениях и группах при значении приведенных критериев более 10% перцентили.

Были обследованы дети от 2,5 месяцев до 4 лет 3-х месяцев, средний возраст обследованных детей составил 26 месяцев (2 года 2 месяца). По половой принадлежности мальчики составили 187 человек или 42%, девочки – 258 или 58% соответственно.

При учете антропометрических показателей количественные значения были переведены в форму альтернативных признаков на основании критериев нормального распределения величины данного признака: масса тела при рождении документирована в значении $\leq 10\%$ перцентили у 214 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 231 ребенка; длина (рост) ребенка при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили - у 187 человек, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 258 человек; окружности головы при рождении (ОГ) в

значении $\leq 10\%$ перцентили - у 186 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 259 детей; окружности грудной клетки при рождении (ОГр.) в значении $\leq 10\%$ перцентили - у 192 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 253. Результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Количество альтернативных признаков и их удельный вес в популяции детей ДР (n = 445)

Признак	Кол-во (абс.)	Удельный вес признака (%)
mp $\leq 10\%$ п.	214	48,1
lp $\leq 10\%$ п.	187	42
ОГ $\leq 10\%$ п.	186	41,8
ОГр $\leq 10\%$ п.	192	43,1

Как видно из таблицы 3.1 выявлен большой удельный вес (в среднем 43,6%) детей ДР с низкими физическими показателями при рождении, что свидетельствует о задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР) по гипопластическому типу (или «симметричная ЗВУР», Н.П.Шабалов, 1997г.).

Таким образом, в результате I-го этапа скрининга получены данные о распространенности среди воспитанников ДР ЗВУР, что составило 178 детей, или 40% от всей обследованной популяции. По литературным данным, эта цифра ниже и составляет 15,9% на общем популяционном уровне (Хохлова С.П., 2007). Наши данные показывают гораздо больший процент детей в ДР с неблагоприятным течением внутриутробного периода.

В результате I-й этап был завершён формированием 2-х когорт детей:

1-я – дети, возможно подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя (178 детей - опытная), имеющие при рождении низкие показатели массы тела, длины (роста), ОГ и ОГр. Среди них дети с низкой массой тела составили 147 человек (82,6%), с очень низкой массой тела – 28 (15,7%), с экстремально низкой массой – 3 (1,7%). Необходимо отметить, что учет сроков гестации (доношенности) не проводился ввиду частого отсутствия данной информации в медицинской документации ДР.

2-я - имела те же показатели в альтернативном значении и составила 267 детей.

При реализации II -го этапа скрининга, на основании сплошного поперечного обследования детей ДР, по альтернативным признакам оценивались показатели массы тела (кг), длины/роста (см) на момент осмотра детей. Полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Количественные показатели (абс.) физического развития детей ДР на момент осмотра

Параметр Группы	Масса тела, кг		Длина/рост, см	
	≤ 10% п.	> 10% п.	≤ 10% п.	> 10% п.
1 когорта (СЗВУР), n=178	172	6	174	4
2 когорта, n=267	79	188	36	231

Обращает на себя внимание, что из 178 человек, имеющих низкие показатели физического развития при рождении и на момент осмотра (172 ребенка) сохраняют эту тенденцию.

В дальнейшем проводилась морфометрия лица (оценивали продольный размер глазной щели – РГЩ) и измерялась ОГ (см. таблицу 3.3).

Таблица 3.3. Количественные показатели (абс.) скрининга глазной щели и окружности головы

Параметр Группы	ОГ, см		ГЩ	
	≤ 10% п.	> 10% п.	≤ 10% п.	> 10% п.
1 когорта, n=178	164	14	168	10
2 когорта, n=267	13	254	36	231

У 164 детей из 178, имеющих низкие показатели при рождении, отмечены низкие показатели ГЩ и ОГ.

Скрининг показателей ранговой оценки выраженности желобка верхней губы (ЖВГ) и ширины верхней губы (ШВГ) проводилось на основании соответствующего шаблона, описанного в главе 2, по ранговой оценке (от 1до 5 ранга). Полученные данные представлены в таблица 3.4.

Таблица 3.4. Показатели (абс.) скрининга выраженности ЖВГ и ШВГ

Параметр Группы	ЖВГ			ШВГ		
	5-4 ранг	3 ранг	2-1 ранг	5-4 ранг	3 ранг	2-1 ранг
1 когорта, n=178	72	101	1	72	101	1
2 когорта, n=267	0	98	169	0	38	229

В результате выявлена группа детей, которая имела низкие показатели физического развития при рождении и на момент осмотра, а также

морфометрические особенности лица, требующая дальнейшего объяснения этому феномену.

В результате II-го этапа скрининга было сформировано 3 группы детей:

1 группа (62 ребенка) – дети с ФАС, которые согласно диагностическим критериям с использованием системы ИОМ (Институт медицины США, 2-й пересмотр, Ноуме HE, et al, 2005) имели низкие показатели длины, массы тела и ОГ как при рождении (см. рис. 3.1), так и на момент осмотра ($\leq 10\%$ перцентили); ширину глазной щели на момент осмотра $\leq 10\%$ перцентили; выраженность желобка верхней губы на уровне IV -V ранга; ширину верхней губы на уровне IV -V ранга.

Рисунок 3.1. Распределение детей 1 гр. в зависимости от антропометрических показателей при рождении



2 группа (112 детей) – дети с частичным ФАС (чФАС), которые не имели полного набора всех выше перечисленных критериев. Данные о физическом развитии при рождении представлены на рис. 3.2.

3 группа (249 пациентов) – дети без признаков, характерных для ФАС (неФАС). Антропометрические данные при рождении представлены на рис. 3.3.

Рисунок 3.2. Распределение детей 2 гр. в зависимости от антропометрических показателей при рождении



Рисунок 3.3. Распределение детей 3 гр. в зависимости от антропометрических показателей при рождении



Как видно из представленной информации, недоношенные дети (1 гр. - 10%, 2 гр. – 23%, 3 гр. – 13%) и дети с задержкой внутриутробного развития (1 гр. – 90%, 2 гр. – 54%, 3 гр. – 43%) присутствовали во всех 3-х группах, но динамика физического развития в последующие возрастные периоды у детей с ФАС и чФАС имела значительно более низкие темпы в сравнении с группой контроля (неФАС). Данный факт, в определенной степени, свидетельствует об адекватности выбранного нами комплекса диагностических критериев ФАСН.

По результатам I-го и II-го этапов скрининга среди воспитанников ДР, можно сделать вывод о том, что в популяции этих детей морфологические последствия внутриутробного воздействия алкоголя обнаружены в 174 случаях. Это составляет около 39% от обследованной когорты и, при аппроксимации, общепопуляционный фон может составить 391 : 1000 детей-воспитанников ДР. В доступной отечественной литературе нам не удалось обнаружить данных для сравнения с результатами нашего исследования.

Для уточнения специфичности используемых диагностических критериев и, учитывая, что в ДР концентрируется «особый» социальный контингент, мы решили провести исследования и в школьно-дошкольных физиологических учреждениях. Проведено обследование 326 детей дошкольных образовательных учреждений (ДДУ) г. Екатеринбурга и 342 учеников среднего общеобразовательного учреждения (СОУ). В результате в ДДУ выявлено 6 детей (1,8%) с морфологическими отклонениями, характерными для внутриутробного воздействия алкоголя. У учеников СОУ обозначенные признаки не выявлены.

При аппроксимации данных, возможно, заключить, что в общей популяции детей г. Екатеринбурга, посещающих ДДУ количество детей, имеющих ФАСН может составить 18-19/1000, что резко отличается от данных, полученных К. Уорреном с соавт. по России (Warren KR et al: 2001).

В свою очередь это сопоставимо с данными показателями других стран (May P.A et al: 2001, 2007) и вполне вероятно (см. таблицу 3.5).

Таблица 3.5. Количество детей в популяции с признаками ФАС на 1000 рожденных

Страна	Количество (абс.) ФАС/1000 рожденных	Источник
США	10.0	May P.A. et al: 2001
Южная Африка	68.0 – 89.0	May P.A. et al: 2007
Россия	141.0	Warren K.R. et al: 2001
Канада	0.5	Habbick et al: 1996
Италия	120.0	Ceccanti et al: 2007
Россия, Свердлов. обл., Дома ребенка	139	Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А.: 2008
Россия, Екатеринбург, ДДУ	18.0 – 19.0	Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А.: 2008

Отсутствие альтернативных признаков у школьников СОУ (лица) возможно связано с социальным статусом и отбором детей в данные учебные заведения. Так как пациенты с ФАСН могут не освоить программу общеобразовательного учреждения и нередко переводятся в специализированные школы и интернаты. Следует отметить и тот факт, что хотя с возрастом морфологические аномалии могут нивелироваться, особенности нервной системы сохраняются на всю жизнь.

В результате наших исследований впервые в России получены предварительные клинико-эпидемиологические результаты по распространенности ФАСН, как среди детей-воспитанников ДР, так и в общей популяции.

3.2. Особенности физического развития наблюдаемых детей

Физическое развитие является одним из важнейших критериев оценки и прогнозирования здоровья детей. Как известно, рост ребенка является запрограммированным процессом. Генетическая программа обеспечивает весь цикл индивидуального развития, в то же время любые неблагоприятные воздействия в значимый для ребенка период времени могут легко приводить к нарушениям роста. Экологическая среда развития эмбриона и плода формируется в его непосредственной связи с материнским организмом через плаценту и гомеостаз матери. При неблагоприятных воздействиях происходит репрограммирование наследственной информации плода методами эпигенетических изменений.

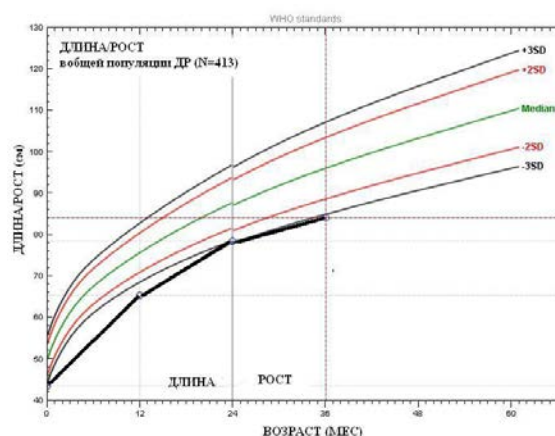
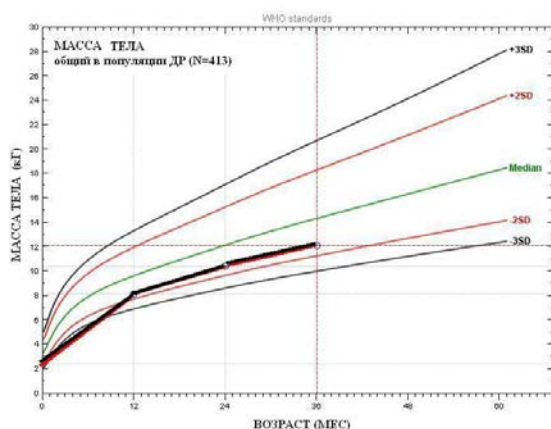
Согласно литературным данным, удельный вес детей с очень низким физическим развитием колеблется в общей детской популяции в различные возрастные периоды от 1,5 до 5%. Однако, среди воспитанников учреждений интернатного типа, выходцев из семей крайнего социального риска, число детей с задержкой физического развития выше: к началу обучения в школе очень низкое физическое развитие регистрируется у 25% мальчиков и у 17% девочек (тогда как у «домашних» детей данные отклонения встречаются в 5 – 9 раз реже – 2,8% и 3,6% соответственно - О.М. Филькина, Е.Л. Витрук, Т.Г. Шанина и др., 2005). В этом повинны многие факторы. Мы проанализировали динамику физического развития детей от рождения до 3-х лет в общем массиве и в соответствии с выделенными группами.

Могут быть показательными данные динамики массы, длины/роста, индекса массы тела (ИМТ) и величины окружности головы у всех обследуемых детей ДР от рождения до 3-х летнего возраста, представленные в таблице 3.6 и графически на рисунке 3.4.

Таблица 3.6. Показатели физического развития воспитанников ДР от рождения до 3-х лет с интервалом 12 мес. (n=423)

Показатель	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Масса, г	2383±450	8050±850	10343±135	12029±150
Длина, см	43±4	64,5±7	78,3±4	84±11
ИМТ, кг/м ²	11,6±3	17,4±2	17,2±2	16,5±5
ОГ, см	31,5±2	43,5±1,5	46,5±3	47±4

Рисунок 3.4. Показатели физического развития воспитанников ДР от рождения до 3-х лет с интервалом 12 мес. (n=423)



наблюдаемая группа

наблюдаемая группа

Соотношение показателей массы тела (m) со стандартными отклонения популяционной нормы (standard deviations-SD), представленных на Рисунке 3.4, показывают, что при рождении они находятся в коридоре ниже второго стандартного отклонения (-2SD) и в течение 1-го года повышаются до первого отрицательного коридора (-SD), сохраняя эти значения до 3 летнего возраста.

Показатель длины/роста у детей ДР при рождении находится ниже критического значения в (-3SD), и фактически сохраняет эти границы до 3 лет.

Парадоксальным, при низких значениях весоростовых показателей, выглядит значения ИМТ: находясь при рождении ребенка ниже второго коридора стандартного отклонения (-SD), в течение первого года стремительно повышается выше первого положительного коридора (+ SD), в дальнейшем сохраняя значения, превышающее норму.

ОГ так же резко идет вверх на первом году жизни, но в дальнейшем остается в пределах второго отрицательного коридора (-2SD).

Таким образом, при общем анализе средних значений антропометрических показателей, наши данные совпадают с результатами других ученых (Витрук Е. Л., 2006; Конова С. Р. с соавт., 2006, 2008; Ибрагимов А. И., 2006; Широкова О. С., 2007; Волкова О. А., Чередниченко А. М., 2007; Филькина О. М. с соавт., 2008). Однако очень редко (Сибирякова Н.В., 2007) авторы отходят от «средних» показателей физического развития и выделяют конкретные причины, приводящие к таким особенностям роста детей. Такой «усредненный» подход формирует мнение об общем отставании физического развития воспитанников ДР (до 98%). Между тем гипотетически, можно предположить, что эти заниженные показатели связаны с развитием эбриофетопатии, в том числе, и алкогольной.

Анализ физического развития детей по выделенным группам представлен в табл. 3.7 – 3.10 и на рис. 3.5 – 3.8.

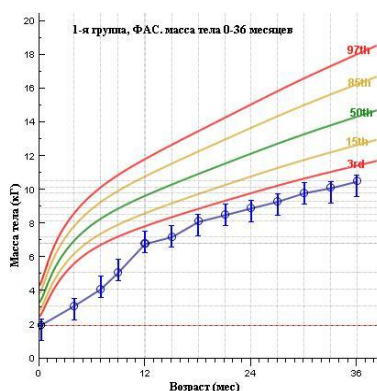
Таблица 3.7. Средние показатели массы тела (г) воспитанников ДР по выделенным группам

Группа	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
1 гр. - ФАС	1950±350*	6850±750*	8910±270*	10580±1050*
2 гр. - чФАС	2150±250*	8050±230	10150±170	11750±950*
3 гр. - неФАС	3050±400	9250±270	11970±650	13950±1750

*P > 0,01 (по отношению к группе неФАС – контроль)

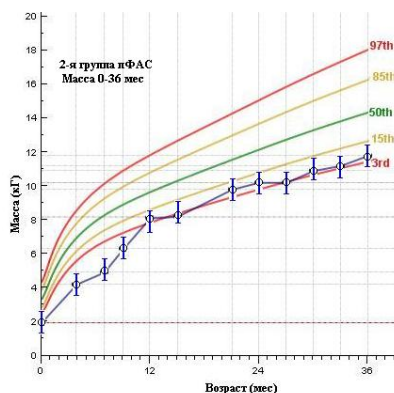
Рисунок 3.5. Средние показатели массы тела воспитанников ДР по выделенным группам

1-я гр. ФАС (n= 62)



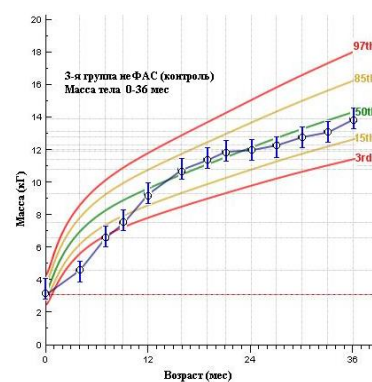
наблюдаемая группа

2-я гр. чФАС (n= 112)



наблюдаемая группа

3-я гр. неФАС (n= 249)



наблюдаемая группа

Как видно из представленных табл. 3.7 и рис. 3.5 очевидны статистические достоверные различия ($\leq 0,005$) показателя динамики массы тела от рождения до 3-х лет между 3-й (неФАС) и 1-й и 2-й группами (ФАС и чФАС). При этом значения среднего показателя массы тела детей 3 гр. находятся в среднем коридоре (=50th), а иногда и превышают его, в то время, как дети 1 и 2 гр. за весь период наблюдения имеют значение массы тела значительно ниже среднего ($\leq 3\%$ для ФАС и $\leq 15\%$ для чФАС).

Эти данные подтверждает существование группы с изначально измененными трофическими процессами, и подтверждают нашу гипотезу о роли алкоголя, как фактора, изменяющего генетическую программу развития ребенка и, в частности, прибавки массы тела, как на первом году, так и последующие периоды – до 3-х лет (по нашему исследованию).

Аналогичны выше приведенным, и результаты по динамике роста детей ДР (таблица 3.8 и рисунок 3.6). В 1-й гр. показатели роста в течение первых трех лет жизни находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, как и в группе чФАС.

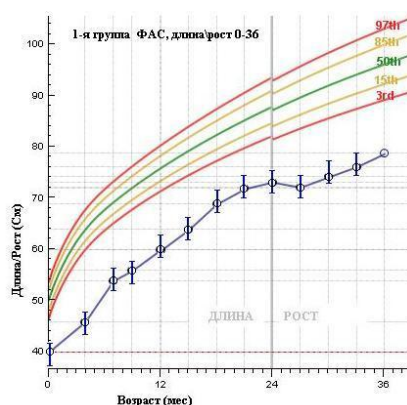
Таблица 3.8. Средние показатели длтны/роста (см) воспитанников ДР по выделенным группам

Группа	При рожд. длина, см	12 мес. рост, см	24 мес. рост, см	36 мес. рост, см
1 гр. - ФАС	39±2*	59±4*	73±4*	78±6*
2 гр. - чФАС	42±3*	63±5*	77±3*	89±2*
3 гр. - неФАС	48±2	72±3	85±5	95±3

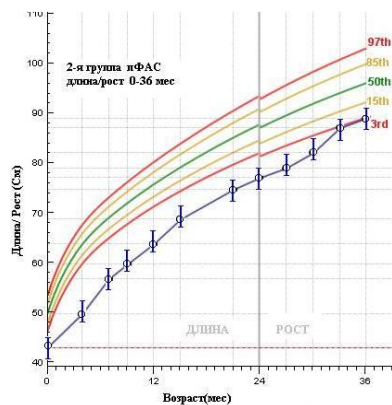
* $P > 0,01$ (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Рисунок 3.6. Средние показатели длины телавоспитанников ДР по выделенным группам

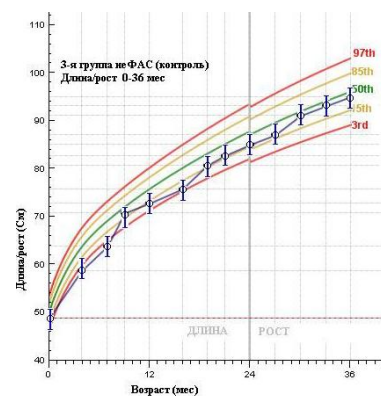
1-я гр. ФАС



2-я гр. чФАС



3-я гр. неФАС



наблюдаемая группа

наблюдаемая группа

наблюдаемая группа

Полученные данные очень интересны! Они подтверждают гипотезу, что эти дети с эмбриофетопатией искажают всю благоприятную статистику по ДР.

В группе контроля (неФАС) средние показатели роста имеют сложную динамику: в течение 1-го года жизни они низкие (≤ 15), но в дальнейшем увеличиваются, хотя так и не поднимаются выше 50 перцентильного значения. По нашему мнению, это отражает действие других факторов на рост и развитие ребенка – например, алиментарного, госпитализма,

внутриутробной гипоксии, инфекции и т.п.

Интегрирующим показателем роста и развития ребенка является ИМТ, который отражает непосредственное состояния питания ребенка, чаще всего зависящее от внешних условий жизни, качества и количества пищи, расхода энергии. Как видно из табл. 3.9 и рисунка 3.7 значение ИМТ фактически не имеет статистически значимых различий между анализируемыми группами. Паттерн изменений (динамика) в течение первых 3-х лет жизни детей в ДР имеет фактически однородную структуру, что по всей видимости может отражать одинаковые условия режима, питания и ухода. Более того, у детей 1-й группы (ФАС) ИМТ к 3 годам жизни несколько выше (75), чем у детей с чФАС и неФАС. Это говорит об оптимальном питании этих детей, тем не менее, общем снижении весоростовых показателей.

Таблица 3.9. Показатели ИМТ (кг/м²) воспитанников ДР по выделенным группам

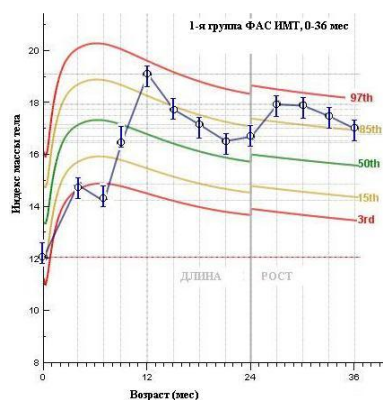
Группа	При рожд. (кг/м ²)	12 мес. (кг/м ²)	24 мес. (кг/м ²)	36 мес. (кг/м ²)
1 гр. - ФАС	12±0,3*	19±0,4	19,5±0,5	17,3±0,4
2 гр. - чФАС	9,6±0,5*	16±0,3	17±0,5	16,4±0,4
3 гр. - неФАС	13,2±0,3	17,2±0,2	15,2±0,3	15,3±0,4

*P > 0,01 (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Представленный анализ основных показателей физического развития воспитанников ДР свидетельствует о четком различии между детьми в зависимости от того к какой группе по классификации ИОМ был отнесен данный ребенок, и логично предположить о внутриутробном влиянии алкоголя. Наши данные позволяют высказаться о том, что «внутриутробный» алкоголь имеет четкий тератогенный эффект, изменяющий как морфологические критерии, так и физические показатели развивающегося детского организма.

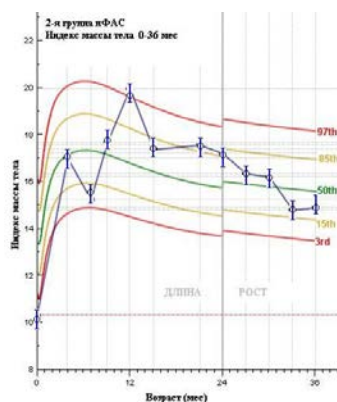
Рисунок 3.7. Показатели ИМТ (кг/м²) воспитанников ДР по выделенным группам

1-я гр. ФАС



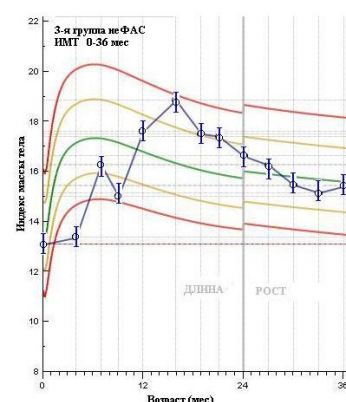
наблюдаемая группа

2-я гр. чФАС



наблюдаемая группа

3-я гр. неФАС



наблюдаемая группа

В этом смысле двойное значение имеют показатели динамики изменений размеров ОГ, представленные в таблице 3.10 и рисунке 3.8. Они имеют статистические различия ($p \leq 0,005$) по всем трем анализируемым группам. Если в 1 группе (ФАС) ОГ значительно ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, что сохраняется и в дальнейшем в течение всего срока наблюдения, то в 3-й группе (неФАС) мы видим, как в течении 1-го года идет интенсивное увеличение показателя ОГ и в возрасте 12 месяцев чаще всего имеет среднее популяционное значение.

Во 2-й группе (чФАС) дети, рожденные с низкими показателями ОГ аналогично с 3-й группой, имеют на первом году жизни интенсивное ее увеличение, но в дальнейшем характеризуются низкими показателями, в пределах ниже ≤ 15 , что согласуется с наблюдениями других авторов (McNeil T.F., 1993, Хацкель С.Б., 1994).

Размер ОГ, косвенно характеризующий объемные размеры мозгового черепа, тесно связан с размерами головного мозга. В литературе имеются

указания на четкую связь снижения интеллекта со снижением размеров ОГ (Simşek Z., 2008).

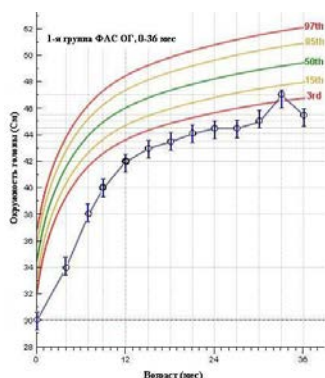
Таблица 3.10. Средние показатели ОГ (см) воспитанников ДР по выделенным группам

Группа	При рожд. (см)	12 мес. (см)	24 мес. (см)	36 мес. (см)
1 гр. - ФАС	30±1,5*	42±2	44,5±3	45,5±1,5
2 гр. - чФАС	31±1*	43,5±1	46,5±0,5	45,5±2
3 гр. - неФАС	34±2	45,5±1	48,5±1	50,5±2

* $P > 0,01$ (по отношению к гр. неФАС – контроль)

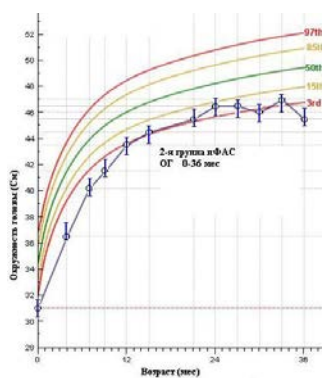
Рисунок 3.8. Средние показатели ОГ (см) воспитанников ДР по выделенным группам

1-я гр. ФАС



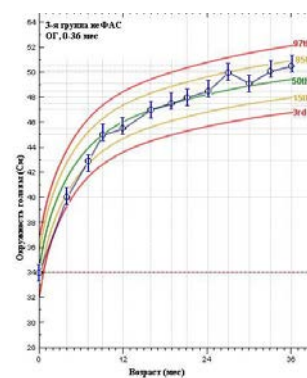
— наблюдаемая группа

2-я гр. чФАС



— наблюдаемая группа

3-я гр. неФАС



— наблюдаемая группа

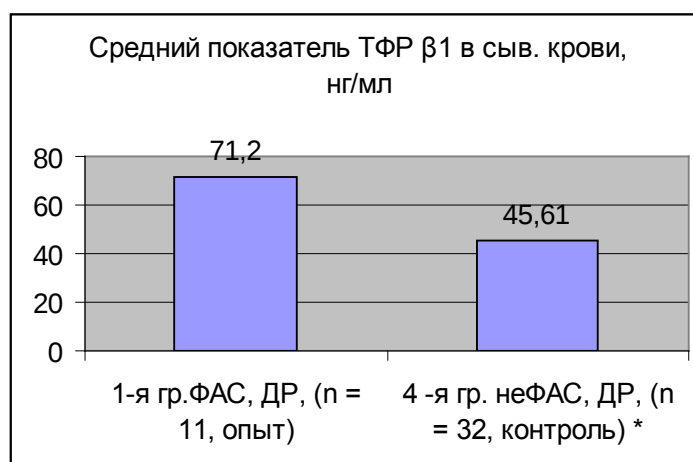
Все вышесказанное послужило поводом для изучения уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у обследуемых детей.

В настоящее время идентифицированы многие факторы роста (ФР), которые регулируют как рост костей черепа, так и процесс слияние швов: это TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, и TGF- $\beta 3$, морфогенетический белок кости (BMP)-2,

BMP-7, ФР фибробластов (FGF)-4, инсулиноподобный ФР (IGF)-I, и факторы транскрипции SHH.14,15 MSX2.

В обследовании участвовали 11 детей с диагностированным ФАС и 32 ребенка из 3 группы (неФАС, контроль). Результаты представлены на рис.3.9.

Рисунок 3.9. Средние показатели TGF- β 1 в сыворотке крови обследуемых детей



Результаты концентрации TGF- β 1 оказались несколько неожиданными. При отставании в массе, росте, ОГ, напротив, документировано увеличение нарастания TGF- β 1 в 1-ой группе. Отмеченная тенденция ($p=0,2$) заставляет подробнее изучить динамику показателей TGF- β , что было выполнено и представлено ниже (в эксперименте у животных, беременных женщин).

При анализе средних величин TGF- β 1 в группах по критерию Манна-Уитни сумма рангов величины TGF- β 1 в группе ФАС выше, чем в группе неФАС. Данное обстоятельство позволяет предположить о наличие блокирования в тканях детей с ФАС рецепторов к TGF- β 1. Это направление совершенно не исследованная область в изучении патогенеза ФАС (*terra incognita*).

Таким образом, анализ основных антропометрических показателей в выделенных группах показал, что они сформированы плотно, в большей

части признаков имеют статистически достоверные различия и особенности. Недостаточные темпы роста и развития детей с ФАС в сравнении с общепопуляционными показателями воспитанников ДР не исключает тератогенное действия алкоголя на плод и экспрессию генов.

3.3. Особенности анамнеза, состояния здоровья и неврологического статуса детей по выделенным группам

Уточняя воздействия различного рода рисков рождения детей с ФАСН, мы рассмотрели взаимодействие биологических, медико-организационных и социальных причин. Следует отметить, что в большинстве случаев фактические данные о матери ребенка-сироты весьма скудные. Это связано со многими причинами и, прежде всего с тем, что женщины, отказавшиеся от своего ребенка, находятся в тяжелом, в социальном плане, положении (Айзенберг Б.И. и др., 1998, Буянов М.И. 1988). Отсутствие постоянной семьи, плохое материальное положение, низкий социальный статус нередко обусловлены пристрастием к алкоголю этих матерей. Хотя это редко документировалось в медицинской карте воспитанника ДР. Фактически все женщины не наблюдались в женской консультации, у 84 (20,4%) – «домашние» роды.

Прослеживается явная линейная зависимость между возрастом матери на момент рождения ребенка и тяжестью проявлений внутриутробного алкогольного воздействия. В свою очередь трудно (или невозможно) определить, является ли этот факт проявлением влияния биологического возраста или «стажа» алкоголизации матери.

Аналогичная тенденция отмечается и по количеству беременностей: вероятность рождения ребенка с ФАС нарастает с каждой последующей беременностью.

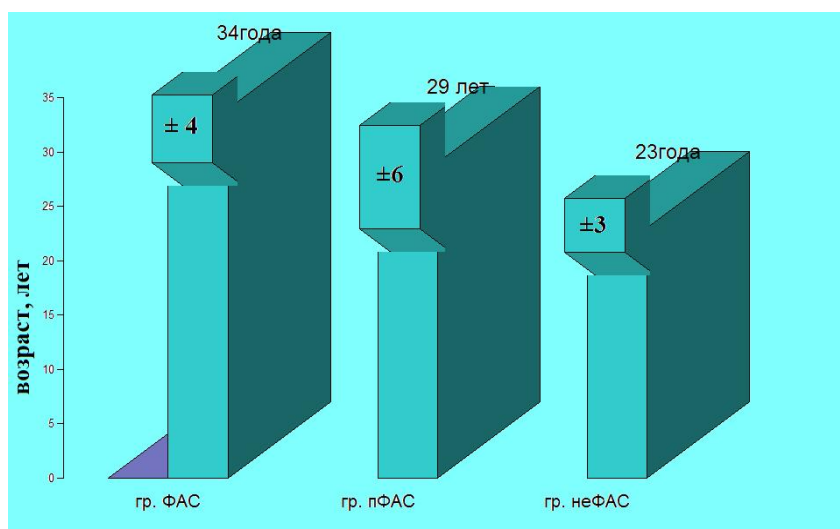
Возрастной состав, количество беременностей и родов представлены в таблице 3.11 и на рисунке 3.10.

Таблица 3.11. Средний возраст и количество беременностей матерей наблюдаемых детей

Показатель	Матери гр. ФАС	Матери гр. чФАС	Матери гр. неФАС
Средний возраст на момент рождения данного ребенка, лет	$34 \pm 4^*$	29 ± 6	23 ± 3
Среднее количество беременностей	$6 \pm 2^{**}$	4 ± 2	2 ± 1
Среднее количество живых детей	$4 \pm 2^{***}$	3 ± 1	2 ± 1
Среднее количество мед. аборт	$0,3 \pm 0,1^{***}$	$0,6 \pm 0,4$	$0,1 \pm 0,1$
Среднее количество выкидышей	$3 \pm 3^{***}$	$1,2 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,1$

* $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,05$; *** $p > 0,05$ (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Рисунок 3.10. Средний возраст матерей по анализируемым группам

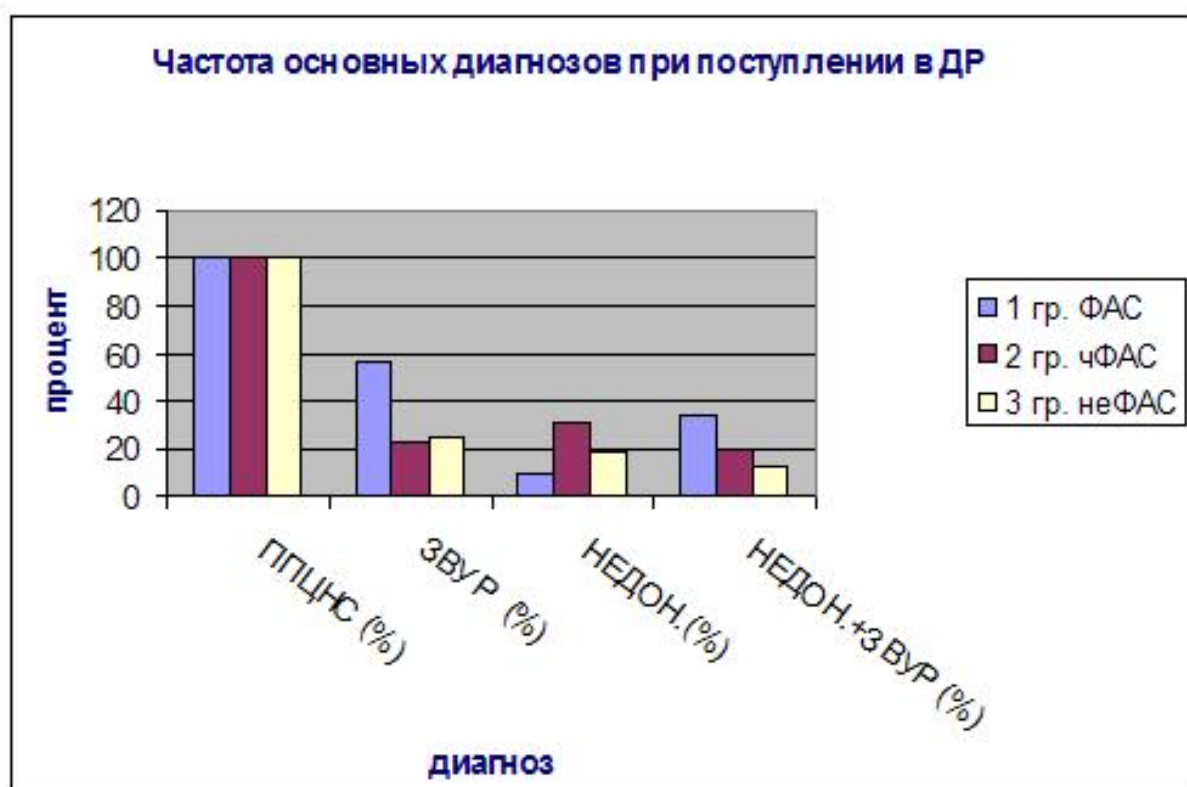


Количество выкидышей (внутриутробной гибели плода) также увеличивается с возрастом и количеством беременностей, что, вероятно, можно связать с проявлением вынужденного увеличения дозы с течением алкоголизма матери и/или острым токсическим действием алкоголя на плаценту и плод. Это согласуется и с результатами других авторов как

зарубежных (Astley et al., 2000; Kvigne et al., 1998; Stratton et al., 1996), так и российских (Шурыгин Г.И. ,1974).

Как правило, «отказные» дети, прежде чем попасть в ДР, переводятся в клиническую больницу и, в конечном итоге, имея окончательный диагноз «Перинатальное поражение ЦНС» поступают в специализированный ДР. Экспертно проанализированные, в соответствии с выделенными группами, заключительные выписки из стационара, не имеют даже предположительного указания на синдром ФАС (см. рис. 3.11). Все дети поступают в ДР в клинически стабильном, удовлетворительном состоянии, однако срок госпитализация (см. рис. 3.12) детей 3 гр. не ФАС составил в среднем 58 дней, 2 группе (чФАС) – 74 дня, 1 группы (ФАС) - 86 дней. Подобное динамическое различие можно связать с тем, что достижение стабильного состояния детей с ФАС требует дополнительных клинических усилий ($p \leq 0,01$), особенно в наборе массы.

Рисунок 3.11. Частота диагнозов по группам при поступлении в ДР



Хотелось бы подчеркнуть, что только в очень редких случаях (3 выписки из истории болезни) упоминается о возможном влиянии на ребенка алкоголя внутриутробно.

Рисунок 3.12. Количество дней госпитализации до поступления в ДР



В структуре общей заболеваемости детей преобладают такие заболевания, как анемия (1 гр. ФАС - 71%, 2 группе (чФАС) - 50,9%, 3 группе неФАС) – 19%), рахит (1 группе (ФАС) - 88,5%, 2 группе (чФАС) - 62, 3 группе (неФАС) – 47%), атопический дерматит (1 группе (ФАС) - 11,1%, 2 группе (чФАС) - 19%, 3 группе (неФАС) - 34,2%), гипотрофия (1 группе (ФАС) - 85,7%, 2 группе (чФАС) – 78%, 3 группе (неФАС) - 12,4%) с тенденцией к уменьшению в динамике нахождения детей в ДР. Большинство детей с ФАС и чФАС (96% и 55,81% соответственно) в ДР имеют III группу здоровья (Воробьева Е. А., 2008). При анализе заболеваемости выявлена высокая частота острых инфекций, среди которых преобладает патология респираторного тракта. На первом году жизни на одного ребенка 1 группы (ФАС) в среднем приходится 7 острых инфекций, во 2-й группе (чФАС) - 5 острых инфекций, в 3 группе (неФАС) - 4. Как видно, основную часть детей, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, можно отнести по критериям к часто болеющим, на 2-м году наблюдения это относится только к детям 1 группы (ФАС).

Таким образом, дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, имеют повышенные показатели фоновых заболеваний и являются часто болеющими детьми.

Данные наших исследований свидетельствуют и в пользу сопряженности высокой частоты порочности, связанной с ФАСН у детей из ДР. Различия частоты пороков в группах ФАС (62,5%) и чФАС (40,6%) статистически высоко достоверны с группой неФАС (19,6%, $p < 0,001$). При этом пороки ЦНС являются преобладающими: 1 группа 43,7%; 2 группа – 21,8%; 3 группа – 12,5%. Что касается порочности со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, то наши данные не совпадают с приводящимися в литературе более высокими цифрами (Astley SJ., Bailey D. Et al., 2000).

Высокая порочность ЦНС возможно связана с особенностями метаболизма алкоголя. А именно, распределение этанола в тканях определяется законами диффузного равновесия и содержанием воды в них (Линг Л.Д., Кларк Р.Ф., Эриксон Т.Б. и др., 2006), иными словами диффузия алкоголя в органы и ткани тем больше, чем лучше их васкуляризация.

3.4. Нервно-психического развития обследуемых детей

В нашей стране и за рубежом существует много методик для контроля и оценки нервно-психического развитием детей. Мы использовали «Денверский скрининговый тест оценки развития ребенка», который удобен, с практической точки зрения, для характеристики нервно-психического развития детей раннего возраста.

Как видно из табл. 3.12, при проведении сплошной оценки общего психомоторного развития у 124 детей ДР отмечается задержка развития в

выраженной форме у 57 (45,9%), умеренное отставание у 54 (43,6%) и только у 13 (10,5%) психомоторное развитие соответствует возрасту.

В общий массив исследования вошли 124 ребенок, без разделения по полу и возрасту. Результаты представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12. Результаты «Денверского скринингового теста оценки развития ребенка»

Заключение по тесту	Количественные показатели (n=124)
Психомоторное развитие задержано	57 (45,9%)
Имеется умеренное отставание психомоторного развития	54 (43,6%)
Психомоторное развитие соответствует возрасту	13 (10,5%)

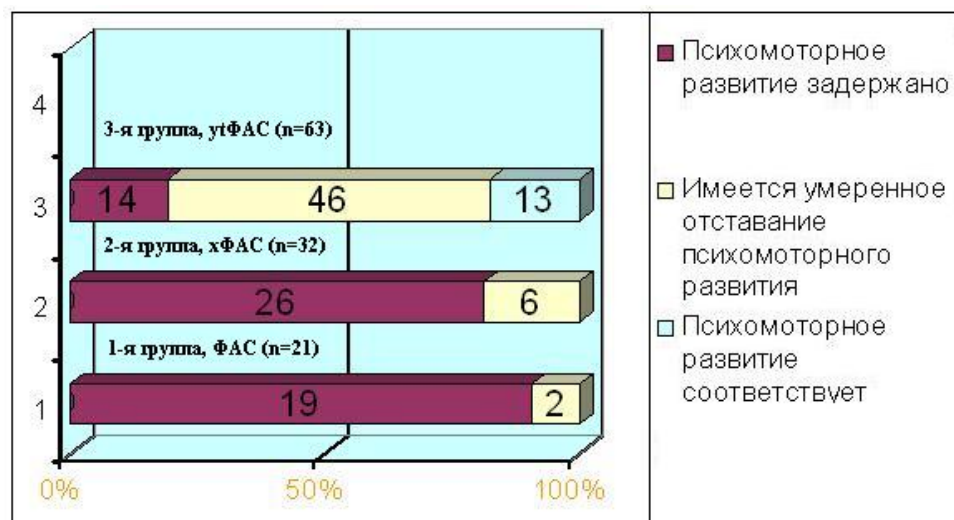
При распределении этих детей по соответствующим группам, выделенным ранее, мы получили следующие результаты (см. таблицу 3.13): к 1-й группе (ФАС) отнесено 19 человек, среди которых нет детей соответствующих норме по показателям психомоторного развития на основании «Денверского скринингового теста»; аналогичные показатели скрининга и у детей 2-й гр. чФАС, где из 32 детей 81,25% имели выраженную задержку психомоторного развития. Существенных различий между ними нет. В 3 группе (неФАС) также отмечается высокий процент отставания психомоторного развития (82,2%), но оно относится преимущественно и достоверно ($p < 0,005$) к умеренному отставанию в развитии (см. рисунок 3.13).

Таблица 3.13. Количественное сопоставление результатов «Денверского скринингового теста оценки развития» по группам (n=124)

Группы Закключение по тесту	1 гр. ФАС (n=19)	2 гр. чФАС (n=32)	3 гр. неФАС (n=73)
Психомоторное развитие задержано	19 (90,5%)*	26 (81,3%)	14 (19,2%)
Психомоторное развитие умеренное задержано	2 (9,5%)*	6 (18,7%)	46 (63%)
Психомоторное развитие соответствует возрасту	0**	0	13 (17,8%)

* $p \leq 0,01$ ** $p < 0,005$ (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Рисунок 3.13. Количественное сопоставление результатов «Денверского скринингового теста оценки развития» по группам (n=124)



У детей 1-й и 2-й групп отмечались сниженные показатели по всем 4 психическим сферам (социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь), что соответствует общей задержке психического развития. Средний процент выполнения заданий теста не превышает по всем сферам

50%. У детей 3-й группы обращает на себя внимание преимущественные отклонения со стороны тонкой моторики и речи.

Подводя итоги данному исследованию, следует отметить, что использование «Денверского скринингового теста» позволило объективно оценить комплекс нервно-психического развития детей по группам и установить, что в группе обследуемых, подвергшихся внутриутробно воздействию алкоголя, задержка развития носит относительно равномерный характер, затрагивая как сенсорно-моторную, так и эмоционально-волевою и коммуникативную сферы.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБСЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ

Основываясь на результатах, описанных в Главе 3, мы сочли целесообразным провести ряд обследований, отражающих функциональное состояние ЦНС и основных анализаторов (зрение и слух).

4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга

Изучение биоэлектрической активности мозга у детей было направлено на выявление степени и характера отклонений ЭЭГ от возрастной нормы, патологических изменений биопотенциалов и их локализации, которые могут свидетельствовать о задержке в возрастном развитии и, как следствие, иметь проблемы в обучении и поведении детей.

Проведен анализ результатов ЭЭГ у 69 детей обоего пола в возрасте от 18 до 29 месяцев: 1 гр. ФАС – 13 пациентов, 2 гр. чФАС - 24, 3 гр. неФАС - = 32 ребенка. Определена частотная характеристика заключительных диагнозов по ЭЭГ, которая представлена в табл. 4.1.

Прежде всего, необходимо отметить, что только у 9 воспитанников ДР (11,1%) ЭЭГ была в пределах нормы. По выделенным группам имеются существенные различия в состоянии биоэлектрической активности головного мозга. Так в 1 группе (ФАС) и 2 группе (чФАС) зафиксированы умеренные и выраженные диффузные изменения, значительно реже встречается «усилении синхронизирующего влияния срединно–стволовых структур», которое преобладает в контрольной группе неФАС (47,8%). По всей видимости, это особенность медленноволновой активности исходящей из стволовых структур у части детей с последствиями перинатального

поражения ЦНС, которые могли войти в эту группу (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. 1994.).

Таблица 4.1. Частотная характеристика заключительных диагнозов по ЭЭГ в анализируемых группах (n=69)

Диагноз заключения по ЭЭГ	Анализируемые группы					
	ФАС, n= 13		чФАС, n=24		неФАС, n= 32	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭЭГ в пределах нормы	0	-	0	-	9	28,1
Небольшие диффузные изменения	0	-	0	-	9	28,1
Умеренные диффузные изменения	4	21	9	37,5	8	25,0
Выраженные диффузные изменения	9	69	15*	62,5	6	18,75
Признаки усиления синхронизирующего влияния срединно–стволовых структур	0	-	3	12,5	11	47,8
Признаки нарушения межполушарного синергизма	11	84,6	20*	83,3	8	34,8
Признаки ирритации таламических структур.	9	69	15**	62,5	7	39,4
Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга	4	21	9	37,5	2	8,7
Признаки задержки возрастной феноменизации	9	69	15**	62,5	8	34,8
Эпилептиформная активность.	0	-	1	4,2	2	8,7

* $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,02$ (по отношению к гр. неФАС – контроль)

В свою очередь, у пациентов 1 и 2 групп преобладают признаки нарушения межполушарного синергизма. Это, обычно, связывают с усилением β -активности лобной и лобно-височной локализации, которая активируется бензодиазепиновыми рецепторами мозга (Duffy F.U. et al. 1989) и имеет определенную связь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК (Зенков Л.Р, 2002). В работах Гнездицкого В.В. (2000), Dierks T. et al. (1993) отмечается, что усиление β -активности в лобно-центральных областях имеет четкую связь с ухудшением когнитивных функций у детей с задержкой психического и речевого развития. Следует отметить и тот факт, что при внутриутробном воздействии алкоголя на плод, во многих случаях фиксируется выраженное уменьшение размеров мозолистого тела, которое соединяет между собой два полушария мозга, как морфологически, так и функционально (Епистратова Т.В., Соловьев А.Г., 2008). В контрольной группе у 34,8% детей также имеются аналогичные проявления рассогласованности биоэлектрической активности полушарий мозга.

В группах ФАС (69%) и чФАС (62,5%) имеются признаки ирритации таламических структур ($p \leq 0,01$), связанные с десинхронизированным характером большого числа бета-колебаний высокой частоты (Майорчик В.Е.и др.1973., Spelman R., 1982), что может говорить о повышенной активности у данных пациентов специфических и неспецифических ядер таламуса, свидетельствующих о нарушении нейро-эндокринных взаимодействий.

Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга (1 гр. ФАС - 21%, 2 гр. чФАС - 37,5%, $p \leq 0,02$) и задержки возрастной феноменизации (1 гр. ФАС - 69% , 2 гр. чФАС - 62,5%, $p \leq 0,02$) указывают на незрелость биоэлектрической активности головного мозга у значительной части детей с внутриутробным воздействием алкоголя. Наличие эпилептиформной активности мозга не выявлено, что может быть косвенным свидетельством диффузного морфофункционального поражения мозга.

Таким образом, анализ биоэлектрической активности головного мозга детей показал, что особенности нейрофизиологической картины имеются во всех 3-х группах, но в 1-й и 2-й группах преобладают диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, что согласуется с результатами Денвер-теста II (у детей с ФАС и чФАС отмечались сниженные показатели по всем 4 психическим сферам - социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь) и свидетельствует об общей задержке психического развития.

4.2 Уровень постоянного потенциала (УПП) мозга у наблюдаемых детей

Уровень постоянных потенциалов головного мозга – это устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона, существующая между мозгом и электрически индифферентными точками, а также между различными областями мозга, период колебаний которых превышает минуты и часы. Основной вклад в генерацию УПП вносят потенциалы гематоэнцефалического барьера и мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток (Аладжалова Н.А. 1979). Генерация мембранных потенциалов связана с энергозатратами, необходимыми для создания и поддержания ионных градиентов, функционирования К - Na насоса и др.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что величина УПП мозга коррелирует с показателями энергетического обмена - соотношением окисленных и восстановленных форм дыхательных ферментов NAD - NAD H, а также с интенсивностью реакций перекисного окисления липидов в мозге. За последнее время все более распространяется мнение, что УПП являются суммарным результатом электрических потенциалов, возникающих при взаимодействии нейронов с глиальными клетками (Илюхина В.А., и др. 1997). Глиальные клетки, проявляющие

комплементарность многим биохимическим свойствам нейронов, деполяризуются действием их медиаторов и действуют вместе с нейронами, как единые нейроглиальные комплексы (Аладжалова Н.А. 1979). Анализ секундного ритма УПП привел к заключению, что он формируется в результате взаимодействия комплексов нейрон - глии на основе матрицы межклеточных электрических полей (Илюхина В.А., и др. 2000). В отличие от фоновой ритмики электрической активности коры, имеющей четко обозначенные участки частотного спектра для каждого вида волн, УПП могут проявляться во всем диапазоне частот с периодом колебаний от секунды до суток и более.

Оценивая особенности энергетического состояния головного мозга у обследуемых детей, нами проведено измерение УПП по стандартной методике у 69 детей обоего пола в возрасте от 18 до 29 месяцев. Полученные результаты представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного мозга по группам

Показатель	ФАС, n=13	чФАС, n=24	неФАС, n=32
Величина потенциала, мВ	18,4 ± 1,3*	17,1 ± 0,9*	27,1 ± 1,9

*P<0,1 (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Как видно из таблицы 4.2, существенных статистических различий при анализе средних показателей УПП по группам не получено. Более показателен анализ УПП при разделении величины значения по возрастным группам (см. таблица 4.3, рис. 4.1). В отличие от 3-й, контрольной, группы величина УПП с возрастом в 1-й и 2-й группах прогрессивно снижается. Это может являться свидетельством уменьшения интенсивности метаболических

процессов в мозге, что, возможно, является следствием внутриутробного воздействия алкоголя. До 2-х летнего возраста срабатывают компенсаторные механизмы, свойственные детям, как системная попытка компенсации и адаптации к потерям, нанесенным алкоголем ЦНС и всему организму.

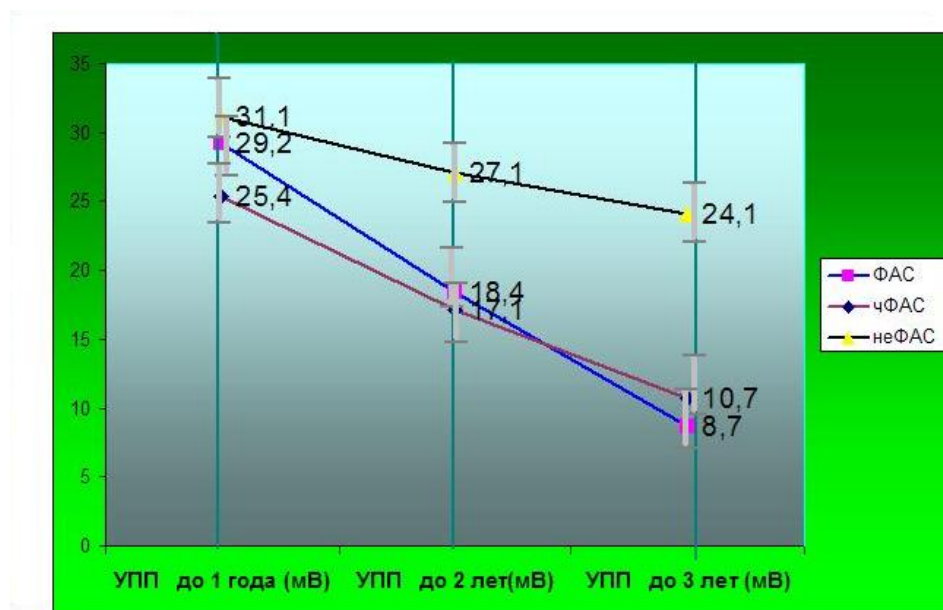
Таблица 4.3. УПП головного мозга (мВ) по возрастным категориям

Показатель	ФАС, n=13	чФАС, n=24	неФАС, n=32
УПП в возрасте до 1г	29,2 ± 1,3	25,4 ± 1,3	31,1 ± 1,9
УПП в возрасте от 1г до 2-х лет	18,4 ± 1,3	17,1 ± 0,9	27,1 ± 1,9
УПП в возрасте от 2-х до 3-х лет	8,7 ± 0,6*	10,7 ± 2,9*	24,1 ± 1,9

*P<0,05 (по отношению к гр. неФАС – контроль)

Поэтому своевременная диагностика и мероприятия, направленные на поддержания этих естественных процессов, могут способствовать более раннему и полному преодолению, сформированных алкоголем патологических нарушений. Следует отметить, что уровень УПП от +10 до – 13 мВ сочетается с клиническими проявлениями астенических состояний, ограничением приспособительных возможностей основных регуляторных систем, адаптивных функциональных резервов и неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям, а также склонностью к гипергидратации периферических тканей. Оптимальный (средний) уровень характеризуется значениями УПП от –14 до –25 мВ. Для таких пациентов характерна хорошая переносимость разных стрессовых нагрузок, широкие адаптационно-компенсаторные возможности. Высокий уровень значения УПП от –26 до –60 мВ и выше указывает на состояние эмоционального напряжения, проявляется парадоксальными реакциями на воздействия любого рода, склонностью к дегидратации периферических тканей.

Рисунок 4.1. УПП головного мозга по возрастным категориям



4.3. Суточный паттерн температуры тела как показатель общей циркадной нейроэндокринной регуляции

Для определения степени тяжести общих нарушений нейроэндокринной регуляции организма, вызванных внутриутробным воздействием алкоголя, мы исследовали циркадные ритмы температуры тела у 14 воспитанников ДР. Периферическая температура (в подмышечной впадине) измерялась каждые три часа в течение последовательного 24-часового периода при соблюдении обычного режима детского дошкольного учреждения с одним дневным сном. Результаты представлены в Таблице 4.4 и проиллюстрированы на рис. 4.2.

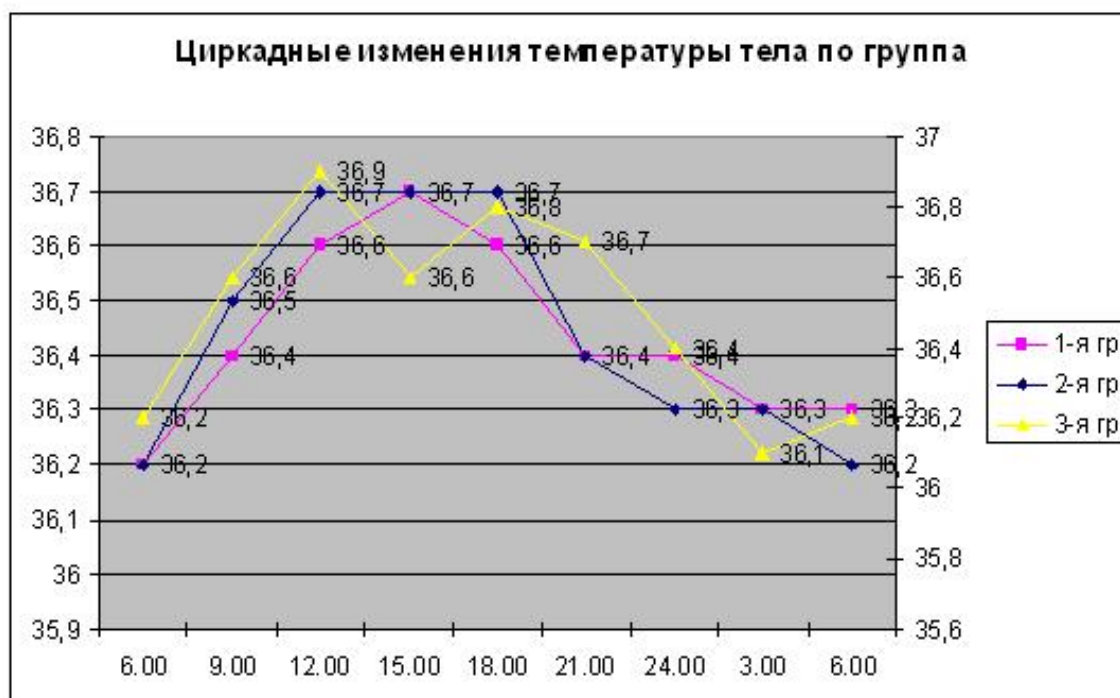
Циркадные нарушения фазы ритма не отмечены, хотя в 1-ой гр. ФАС С^о тах смещен с 12.00 на 15.00. Для 2-х других (чФАС и неФАС) - характерен дневной подъем температуры во время бодрствования и снижение температуры во время сна. Амплитуда изменений температуры тела была значительно меньше в 1 и 2 исследуемых группах (ФАС и чФАС), чем в 3-й

группе (неФАС). В свою очередь, необходимо отметить отсутствие снижения средней температуры тела во время дневного сна во 2-й группе (чФАС) и относительный подъем в 1-ой группе ФАС.

Таблица 4.4. Результаты измерения суточных колебаний температуры тела

	Средний показатель периферической температуры тела ребенка (С°) по группам (n=14)		
	1-я гр. ФАС, n = 4	2-я гр.чФАС, n = 4	3-я гр. неФАС, n = 6
Средний показатель, С°	36,45	36,5	36,5
Мах-показатель, С°	36,6	36,7	36,9
Мин-показатель, С°	36,3	36,3	36,1

Рисунок 4.2. Результаты измерения суточных колебаний температуры тела



Эти данные предполагают, что фундаментальное изменение циркадного ритма у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию алкоголя, могут свидетельствовать об изменениях механизмов нейроэндокринной регуляции и ослаблению процессов связи между внутренними процессами и внешней экологической информацией. Исходя из гипотезы (Alkana, R., Davies D., Andle A., 1996) о том, что у детей с нарушениями, вызванными внутриутробным алкогольным воздействием, формируется адекватный циркадный ритм температуры тела, но при этом имеется снижение амплитуды суточного колебания температуры, проведено дополнительное исследование - измерение центральной температуры (ректально). Измерение проводилось в 2-х временных (реперных) точках найденного max-min (в 12.00 часов дня и 3.00 часа ночи). Результаты представлены в табл. 4.5.

Табл. 4.5. Время max-min периферической температуры тела (C°), n=14

Время max-min	1-я гр. ФАС	2-я гр. чФАС	3-я гр. неФАС
max - 12.00	-	36,7	36,9
max - 15.00	36,6	-	-
min - 3.00	36,3	36,3	36,1
Амплитуда C°	0,3	0,4	0,8

Всего обследовано 124 ребенка, данные по средним показателям измерения и показатель амплитуды величины измерения приведены в Таблице 4.6.

По результатам измерения центральной температуры тела в 2-х выбранных реперных точках времени суток получены значимые и достоверные различия в величине амплитуды колебаний центральной температуры тела между исследуемыми группами ФАС, чФАС (случай) и неФАС (контроль). Эти данные можно использовать для диагностики

амплитудного рассогласования, как показателя сниженной адаптивной функции организма. По аналогии биологического эффекта, уменьшение

Таблица 4.6. Средний показатель значения центральной температуры тела ребенка (С°) и ее амплитуда по группам

Время суток, часы	Средний показатель центральной температуры тела (С°) по группам		
	1-я гр. ФАС, n=19	2-я гр. чФАС, n=32	3-я гр. неФАС, n=73
12.00	36,9	37,0	37,2
3.00	36,6	36,5	36,3
Амплитуда С°	0,3*	0,5*	0,9

* P>0,01 (при сравнении 1 и 3 гр.)

адаптивных функций с возрастом, в пожилом и старческом периоде жизни, также связаны со снижением амплитуды циркадных колебаний физиологических показателей. В свою очередь, это приводит к развитию различного рода патологических изменений. Диагностика степени амплитудных циркадных нарушений может быть использована и для назначения медицинских вмешательств, как показатель эффективности проводимой коррекции.

4.4. Состояние основных сенсорных систем у обследуемых детей

4.4.1. Органы зрения

По данным литературы известно, что аномалии органов зрения, связанные с внутриутробным воздействием алкоголя, встречаются практически у каждого первого ребенка с ФАС (в среднем у 90 % таких

детей, Stromland K., 1985). Спектр нарушений со стороны органа зрения разнообразен – это и выраженные врожденные аномалии (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидит, тяжелые изменения сетчатки и др.), и менее значимые в клиническом отношении аметропии (Miller M.T. et al., 1984; Stromland K., 1985; Chan T. et al., 1991; Hinzpeter E. et al., 1992; Stromland K., Pinazo–Duran M.D., 2002).

Нами обследовано 36 детей 1-й и 2-й гр. (72 глаза) и 53 ребенка (106 глаз) 3 гр. (контроль). Результаты представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7. Характеристика остроты зрения обследуемых детей

Острота зрения	1-я и 2-я гр. (ФАС и чФАС), n=72		3 гр. (неФАС), n=106	
	Число глаз	%	Число глаз	%
1,0 – 0,9	36	50	74	70
0,8 – 0,2	32	44	29	27
0,1 – 0,05	4	6	3	3

У детей с ФАС острота зрения без коррекции составила в среднем $0,77 \pm 0,28$. В контрольной группе данный показатель оказался более высоким: $0,85 \pm 0,26$. Рефракция в обеих группах варьировала от миопии тяжелой степени до гиперметропии средней степени (см. таблицу 4.8). У всех обследованных пациентов преобладала эметропия. Однако у детей с ФАС в структуре аметропии преобладала гиперметропия, тогда как в группе неФАС – эметропия и миопия. Астигматизм среди детей с ФАС был отмечен почти в 4 раза чаще (26%), чем у здоровых детей соответствующего пола и возраста (6%).

Таблица 4.8. Характеристика рефракции глаз обследуемых детей

Виды рефракции	1-я и 2-я гр., ФАС и чФАС, n=72		3-я гр. неФАС, n=106	
	Число глаз	%	Число глаз	%
Эмметропия	37	51,4	52	49
Миопия	7	9,7	29	27,4
Гиперметропия	28	38,9	25	23,6

В Таблице 4.9 представлены данные о характере и частоте обнаружения различных анатомических изменений со стороны органа зрения.

Таблица 4.9. Аномалии органов зрения обследуемых детей

Выявленная патология	1-я и 2-я гр., ФАС и чФАС, n=72		3-я гр. неФАС, n=106	
	Число глаз	%	Число глаз	%
Микрофтальм	69*	96	0	0
Птоз	6*	9	0	0
Косоглазие	12*	16	3	3
Амблиопия	4*	6	0	0

*P<0,001

Как видно из данных, представленных в таблице, спектр и частота выявленной патологии у детей с ФАС была выражена в заметно большей степени, чем у обследованных детей контрольной группы.

По данным офтальмоскопии у детей всех групп картина глазного дна была в пределах нормы, однако у детей с ФАС чаще был отмечен косой

выход зрительного нерва (5 детей, 7 глаз; 7%), что, по-видимому, можно связать с дисморфологией развития мозга.

У детей с ФАС анатомо–функциональные изменения со стороны зрительного анализатора наблюдаются чаще, чем у их здоровых сверстников. «Глазные» проявления ФАС специфичны и характеризуются наличием микрофтальма (у 96% больных), косоглазия (16%), птоза верхнего века (10%), аномалий рефракции, с преобладанием эметропии, миопии и гиперметропического астигматизма (31%).

Рассмотренные функционально–анатомические нарушения зрительного анализатора служат дополнительным свидетельством наличия у ребенка ФАС и упрощают диагностику этого заболевания. Вместе с тем, приходится констатировать тот факт, что в сочетании с соматическими и психомоторными нарушениями, они утяжеляют общее состояние и замедляют развитие детей.

4.4.2. Органы слуха

Одной из причин отклонений в развитии ребенка может быть даже незначительное снижение слуха. В связи с тем, что у большинства детей-сирот, попадающих в ДР, уже в первые месяцы жизни отмечается резко выраженная психическая депривация, особое значение приобретает налаживание эмоционального контакта с ребенком. В установках контакта невозможно достоверно оценить состояние слуха ребенка, так как в большинстве случаев он просто не дает никаких видимых реакций на звук. Для определения состояния слуха у детей ДР было проведено скрининговое исследование методом отоакустической эмиссии (ОАЭ). Результаты исследования приведены в Таблице 4.10.

Таблица 4.10. Результаты отоакустической эмиссии

Результаты теста	1-я и 2-я гр., ФАС и чФАС, n=28		3-я гр. неФАС, n=37	
	Число ушей	%	Число ушей	%
Прошел тест	8	33	27	73
Частично прошел тест	7	24	7	16
Не прошел тест	13	43*	3	11

*P<0,005

Интерпретация теста осуществляется следующим образом:

Не прошел тест: ответ полностью отсутствует во всех частотных полосах. В этом случае ребенку должны быть проведены дополнительные исследования (повторная регистрация ОАЭ, регистрация КСВП) для установления причины отрицательного результата тестирования.

Частично прошел тест: данное решение принимается тогда, когда лишь в одной или двух из вышеуказанных частотных полос отмечается адекватный ответ. Обычно в таких случаях назначается повторное обследование.

Прошел тест: амплитуда ответа или спектра ОАЭ должны превышать уровень шума, как минимум, на 3 дБ.

В итоге, при проведении скрининга состояния слуха методом отоакустической эмиссии получены значимые результаты, показывающие возможные нарушения нейросенсорных механизмов у детей с ФАС и чФАС (43%), в отличие от контроля, где только 11% (P<0,005) детей не прошли тест. Эти ожидаемые данные дают возможность говорить о комплексном нарушении нейросенсорного аппарата, как по данным анализа состояния зрения, так и по скринингу слуха у детей с ФАС и чФАС.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

В настоящее время существует ряд гипотез, объясняющих механизм развития ФАС. Это, прежде всего как говорилось выше, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая особенность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных (<http://www.cirota.ru/forum/view.php?subj=76940&order=desc>). Дети,

рожденные от пьющих женщин, имеют малую массу при рождении и в дальнейшем отстают в физическом развитии, формируя группу детей с гипотрофией, которая резистентна к проводимой терапии. В связи с этим представляет большой интерес изучение факторов роста (ФР), которые определяют будущую морфологию (развитие) как плаценты, так и плода. Они способны стимулировать или тормозить рост тканей. Изменение их уровня можно считать одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений как отставание в физическом развитии внутриутробно (ЗВУРП) и в постнатальном периоде; морфологические и клинические признаки недоразвития центральной нервной системы, мозгового и лицевого черепа, зрительного и слухового анализатора, что, как уже говорилось, составляет клиническую основу ФАС. По-нашему мнению, большой интерес представляет трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), оказывающий множественные влияния на большое число типов клеток. Так, TGF- $\beta 1$ участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы. Тем более, как это было продемонстрировано на рис. 3.9 и в тексте на стр. 76, тенденция в различиях концентрации TGF- $\beta 1$ очевидна у детей с ФАС и неФАС.

Все вышесказанное явилось обоснованием выявления возможных различий содержания TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и не принимающих спиртные напитки.

В обследовании участвовало 28 беременных женщин, находящихся на лечении в отделении патологии беременных ГДБ № 24. Они были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 8 женщин

(имеющих в анамнезе указания на злоупотребление алкоголем), 2-ю (контрольную) – 20 пациенток. Определение уровня TGF- β 1 производилось на 11 – 14 недели беременности.

В 1 группе средний возраст женщин составил 33,5 лет (см. таблицу 5.1). Среди генитальной патологии обращает на себя внимание наличие хронической внутриматочной инфекции, указания на мертворожденных детей у 2-х женщин. Каждая 2-я беременная, помимо употребления алкоголя, являлась никотинзависимой.

Таблица 5.1. Состояние здоровья обследуемых женщин

№ п/п	Группа Клинико- лабораторная характеристика	I группа (n=8)	II группа (n=20)	
1.	Внутриматочная инфекция	6 (75%)	13 (65%)	
2.	Мертворождения в анамнезе	2 (25%)	-	
3.	Выкидыши в анамнезе	1 (12,5%)	7 (35%)	
4.	Заболевания сердечно-сосудистой системы	5 (62,5%)	9 (45%)	
5.	Заболевания ЖКТ	3 (37,5%)	6 (30%)	
6.	Заболевания мочеполовой системы	1 (12,5%)	7 (35%)	
7.	Заболевания щитовидной железы	1 (12,5%)	3 (15%)	
8.	Никотиновая зависимость	4 (50%)	2 (10%)	
9.	TGF- β 1	M = 71,7 нг/мл	M = 6,6 нг/мл	P < 0,05

Вторая группа была представлена 20-ю женщинами, средний возраст которых составил 31,6 лет. Среди экстрагенитальной патологии обращали на себя внимание, также как и у пациенток 1 группы, наличие хронических соматических заболеваний, у 7 беременных имелись в анамнезе указания на прерывания предыдущих беременностей в ранние сроки. Таким образом, основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий репродуктивного статуса и соматического здоровья.

Средний показатель TGF- β 1 в 1 группе составил 71,7 нг/мл, во 2-й – 6,6 нг/мл ($t = 2,18$, $p < 0,05$). Референтные значения TGF- β 1 0 – 3,46 нг/мл. Логично следовало бы ожидать снижение фактора роста в первой группе, напротив, в результате проведенного исследования мы получили увеличение его в несколько раз, что требует своего объяснения. За исключением алкоголизации, мы имели практически одинаковый спектр патологических воздействий на течение беременности и развитие плода. Все вышесказанное подвигло нас провести экспериментальную часть работы на здоровых животных. При этом естественно исключались генетическая и экстрагенитальная патология, имевшая место у беременных женщин, бытовые и стрессовые влияния (никотин и т.п.).

Исследования проводились в осенне-зимний период на 26 крысах стадного разведения линии Вистар в возрасте 1-2 месяцев, массой 280-300г. Животные содержались при комнатной температуре в условиях свободного доступа к пище. Они были разделены на две группы: 1 – основная (13 животных, получавших вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 - контрольная (13 интактных крыс). В результате были также получены статистические значимые различия в значениях TGF- β 1: в опытной группе $M = 187,9$ нг/мл, в контрольной $M = 129,7$ нг/мл, $t = 2,68$, $p < 0,02$. И хотя этот вопрос мало изучен и требует дальнейшего осмысливания, параллелизм показателей фактора роста у беременных женщин и опытных животных позволяет

высказаться о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. При этом по данным ряда авторов накопление этого фактора в крови (Bredensen D.E., 1996) может быть связано с блокированием TGF- β 1-рецепторов развивающихся клеток алкоголем, в результате чего нарушается рост и миграция клеток и активизируется апоптоз.

Известно, так же TGF- β 1 ингибирует пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты (Ogura Y., Takakura N., Yoshida H. Et al., 1996), что при повышении концентрации данного фактора роста может привести к первичной плацентарной недостаточности, а это, в свою очередь, к развитию синдрома задержки внутриутробного развития плода, который является одним из диагностических критериев ФАС.

Важнейшими этапами раннего нейроонтогенеза являются образование в перивентрикулярной зоне путем митоза более сотни миллиардов нейронов из нескольких десятков клеток-прародительниц; миграция молодых нейронов к местам своего назначения; рост аксона к клетке-мишени; рост и ветвление дендритного дерева; завершение синаптогенеза (процесса образования синаптических межклеточных контактов) с последующим отбором наиболее эффективных функциональных связей. На этих этапах происходит интенсивное размножение и дифференцировка клеток глии, которые активно участвуют в регуляции процесса внутриутробного нейроонтогенеза. Вновь образованный молодой нейрон, начиная свою миграцию к месту назначения, обхватывает волокно радиальной глии. Размещение нейронов в коре, нервных ядрах и ганглиях не случайно: за каждым нейроном закреплено строго определенное место; если в результате миграции молодой нейрон ошибочно попадает не на свое, предназначенное именно ему место, то он уничтожается, поскольку при этом возникает угроза создания ложных межнейрональных контактов, отличающихся от генетически запрограммированных. Генетическая программа жестко следит за правильностью формирования

межнейрональных контактов и сетей, которые обеспечивают нормативное развитие и функционирование мозга в целом и отдельных его структур и функциональных систем; нейроны, неправильно разместившиеся в мозге, не обеспечившие полноценность своих связей, как в качественном, так и в количественном отношении, незамедлительно уничтожаются во имя сохранения чистоты внутримозговых межнейрональных связей, что подтверждается исследованиями Скворцова И.А., Fatemi S.H. (2007).

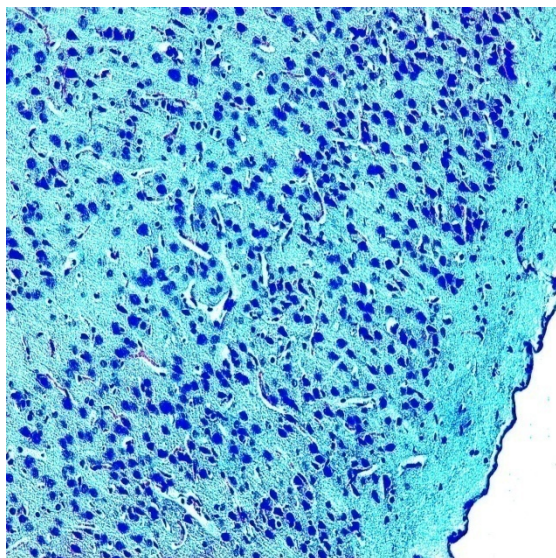
Этанол меняет скорость деления клеток, уменьшает синаптическую плотность в молекулярном слое коры, индуцирует преждевременную трансформацию радиальной астроглии в астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозге (de La Monte SM, Wands JR. Mitochondrial, 2001).

Подтверждение этому мы получили и в наших исследованиях на экспериментальных животных (Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., 2009). Как говорилось выше, животные были разделены на две группы: 1 – основная (крысы, получавшие вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 – контрольная (интактные животные). У полученного потомства в возрасте одного месяца для светооптического исследования брали фрагменты головного мозга. Уже визуально у части животных наблюдались пороки развития глаз, ушей, черепа. В 1-ой опытной группе были найдены выраженные изменения: кора имела очаги разрежения нервных клеток, чередовавшихся по выраженности и распространенности (рис. 5.1). Участки разрежения локализовались преимущественно в средних слоях коры, но встречались единичные зоны разрежения, которые шли через все слои. Были выражены дистрофические изменения нейронов, главным образом, в виде хроматолиза в средних слоях и пикнотических изменений в верхних слоях.

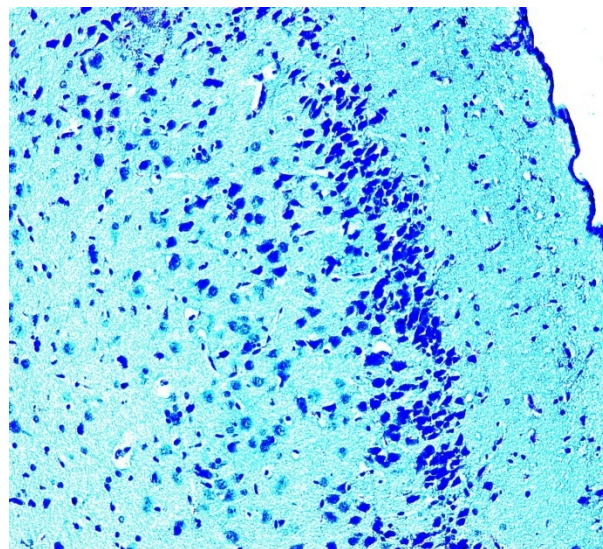
В ядрах гипоталамуса (рис. 5.2) также отмечалось разрежение нервных клеток и их дистрофические изменения. Преобладал гиперхроматоз и

пикнотические изменения, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

Рисунок 5.1. Морфологическая характеристика коры больших полушарий

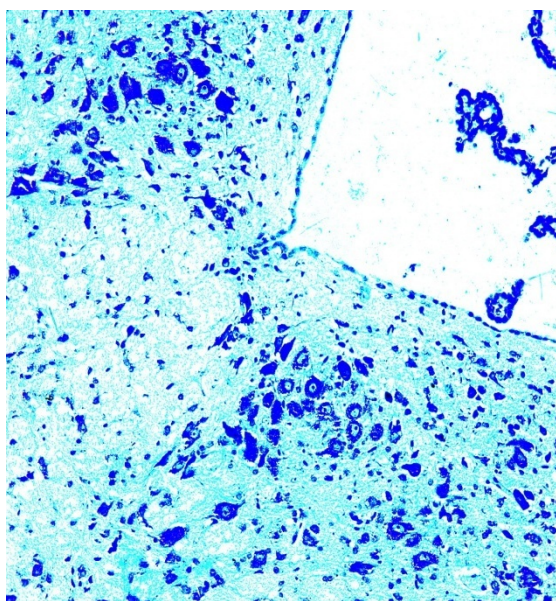


а. контрольная группа
(бесклеточные участки – 43%)

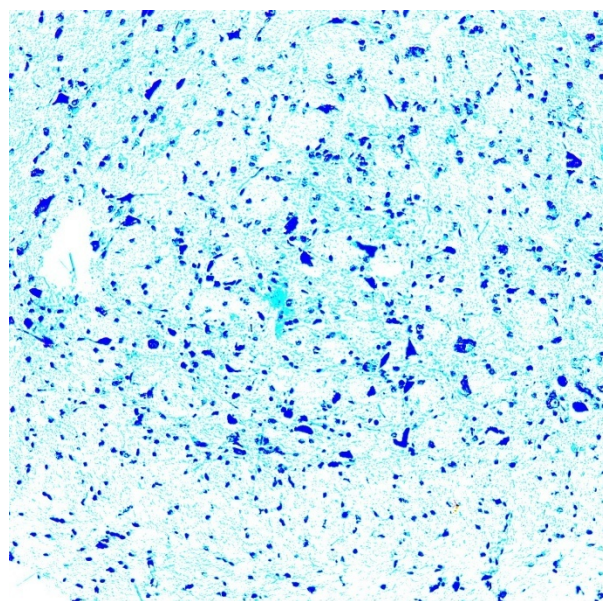


б. основная группа (участки разрежения,
дистрофические изменения нейронов – 88%)

Рисунок 5.2. Морфологическая характеристика ядер гипоталамуса



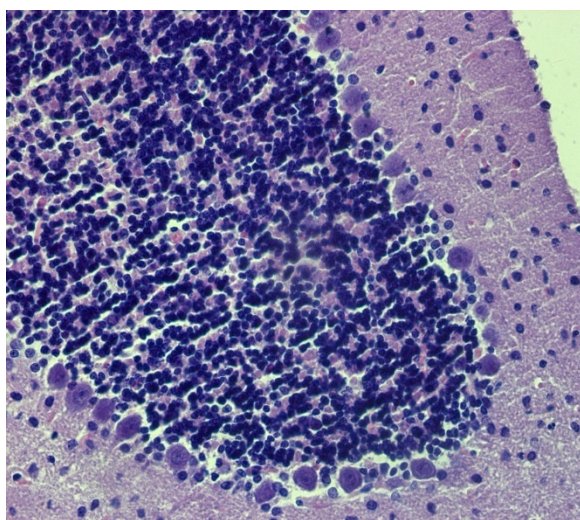
а. контрольная группа
(бесклеточные участки – 46%)



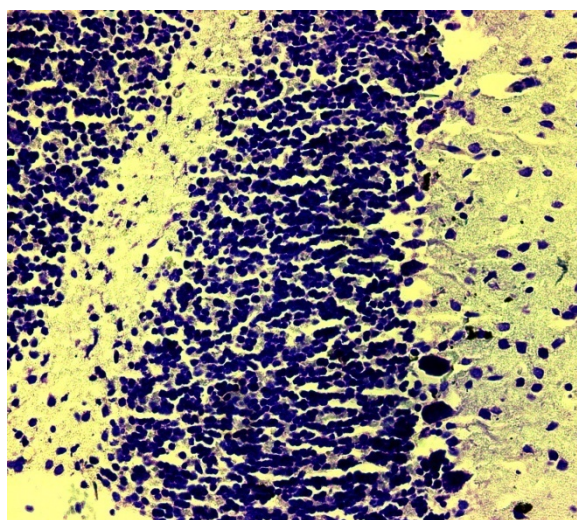
б. основная группа
(участки разряжения, выпадения – 79%)

В мозжечке (рис. 5.3) имело место истончение извилин. В зернистом слое наблюдались полосы разрежения и резкое уменьшение количества корзинчатых клеток. Сохранные клетки располагались на разных уровнях и неравномерно. В них преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения.

Рисунок 5.3. Морфологическая характеристика мозжечка



а. контрольная группа



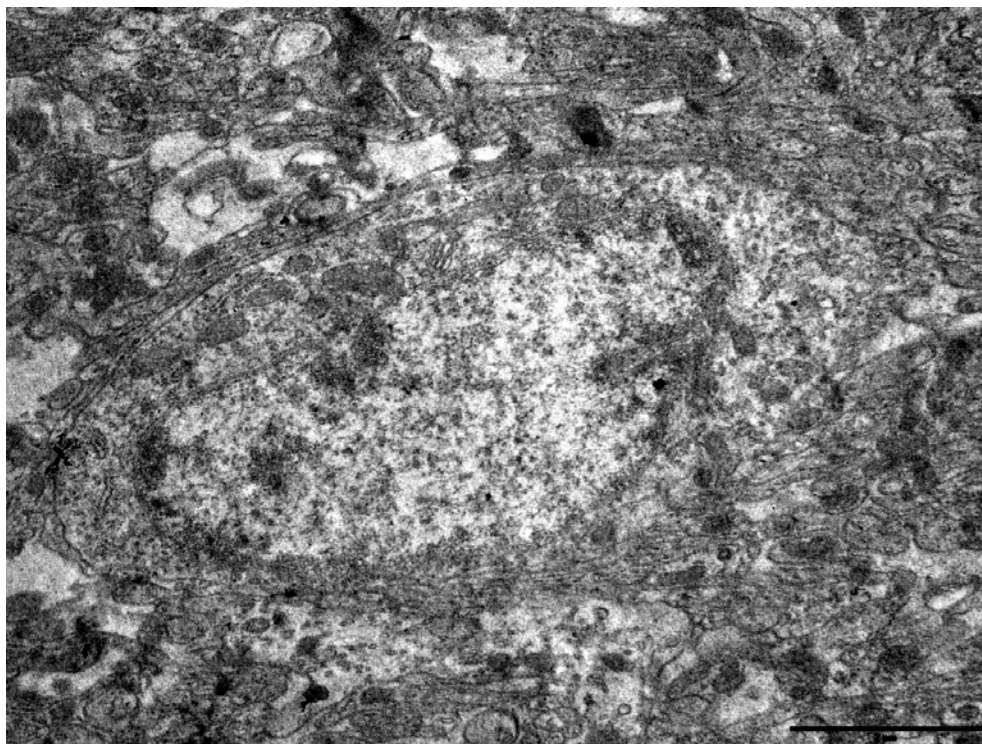
б. основная группа (полосы разрежения, уменьшение количества корзинчатых клеток)

При гистологическом исследовании тканей мозга в контрольной группе животных не удалось отметить каких-либо существенных отклонений от нормы. В коре была сохранена четкая стратификация нервных клеток, отмечался легкий периваскулярный отек в виде непостоянного расширения пространства Вирхова-Роден-Снесарева. Это явление, по-видимому, следует рассматривать как результат острой гипоксии, связанной с эфтаназией животных. В ядрах гипоталамической области нервные клетки располагались равномерно, в их цитоплазме можно было увидеть светлые секреторные гранулы, свидетельствующие о сохранности нейрокринии. В коре мозжечка

зернистый слой был хорошо выражен, корзинчатые нейроны (клетки Пуркинье) располагались на одном уровне по границе зернистого слоя и белого вещества. Они имели округлые очертания цитоплазмы, четко выраженное ядро и ядрышко. При гистометрии бесклеточные участки в контрольной группе выявлены в 43%, в основной – 88% (участки разряжения, выпадения).

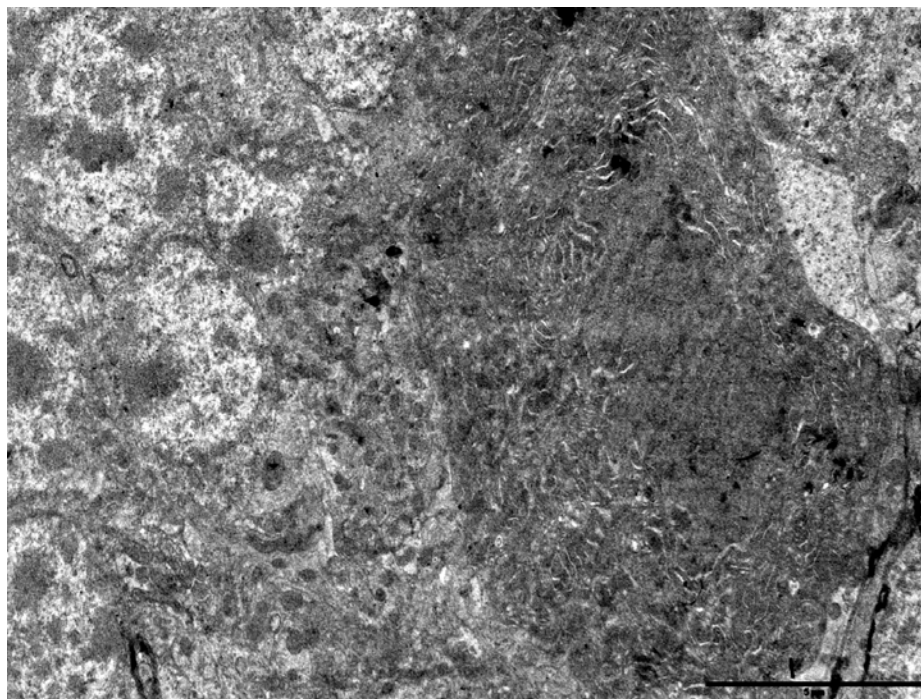
Также при электронной микроскопии головного мозга в контрольной материале в коре наблюдались светлые и темные нейроны с хорошо выраженным гранулярным эндоплазматическим ретикуломом и соответствующими изменениями ядерного хроматина и цитоплазматического матрикса, что отражало варианты физиологической нормы (рис. 5.4-5.6).

Рисунок 5.4. Кора головного мозга – контрольная группа (в центре нейрон с просветленным матриксом цитоплазмы и равномерно разреженным ядерным хроматином)



В головном мозге подопытных животных наряду с вышеописанными нервными клетками выявлялись нейроны с повышенной электроноплотной цитоплазмой, гомогенизированным ядерным хроматином, нечеткими границами цитоплазмы и редуцированной системой эндоплазматического ретикулома в виде мелких, неравномерно расположенных цистерн (рис. 5.7).

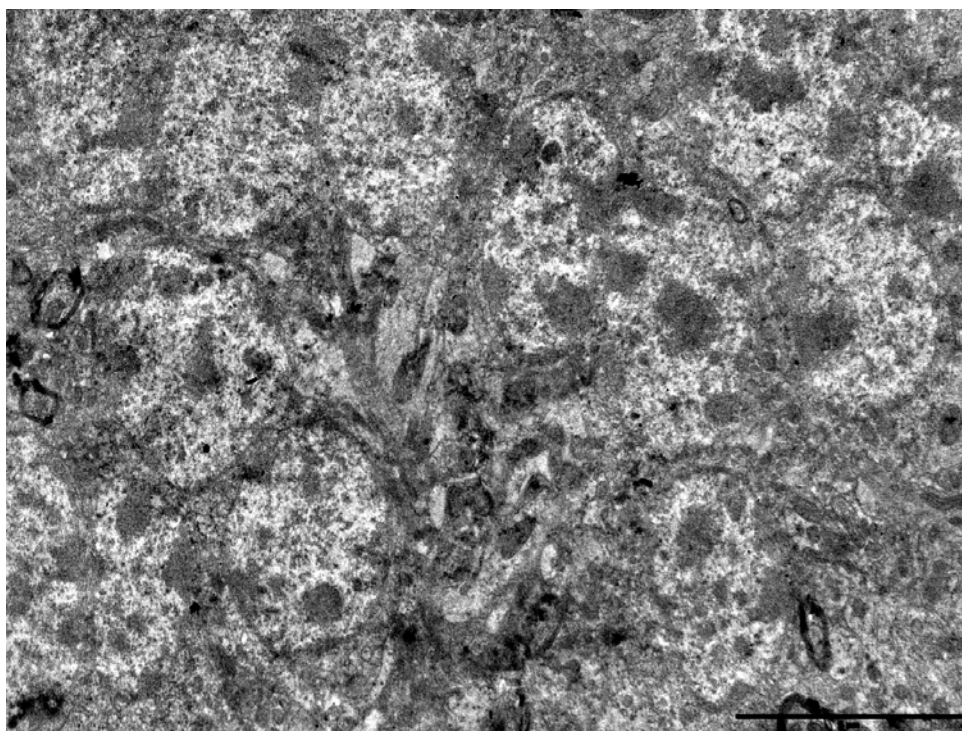
Рисунок 5.5. Кора головного мозга – контрольная группа (нейрон с повышенной осмиофильным ядром и уплотненным матриксом цитоплазмы. Видна хорошо развитая система канальцев эндоплазматической сети. Вокруг нейрона неизменные глиальные клетки).



В белом веществе отмечалось значительное расширение глиальных островков как свидетельство более выраженного отека (рис. 5.8).

В гипоталамической области наблюдалась распространенная вакуолизация цитоплазмы и повышенная осмиофилия цитоплазматического матрикса нейрокринных клеток (рис. 5.9).

Рисунок 5.6. Гипоталамическая область - контрольная группа (видны тесно расположенные нервные клетки с тонким ободком цитоплазмы вокруг просветленных ядер).



Проведенное электромикроскопическое исследование фрагментов мозговой ткани показало, что максимум изменений отмечается в гипоталамической области, с чем, вероятно, следует связать значительное отставание в физическом развитии крысиного потомства, поскольку эта область является высшим подкорковым центром, регулирующим вегетативные функции организма.

Рисунок 5.7. Кора головного мозга – опытная группа (пикнотический нейрон: гомогенизированное ядро, повышено осмиофильный матрикс цитоплазмы, мелкие, неравномерно расположенные цистерны эндоплазматического ретикулома, нечеткие границы ядра и тела клетки).

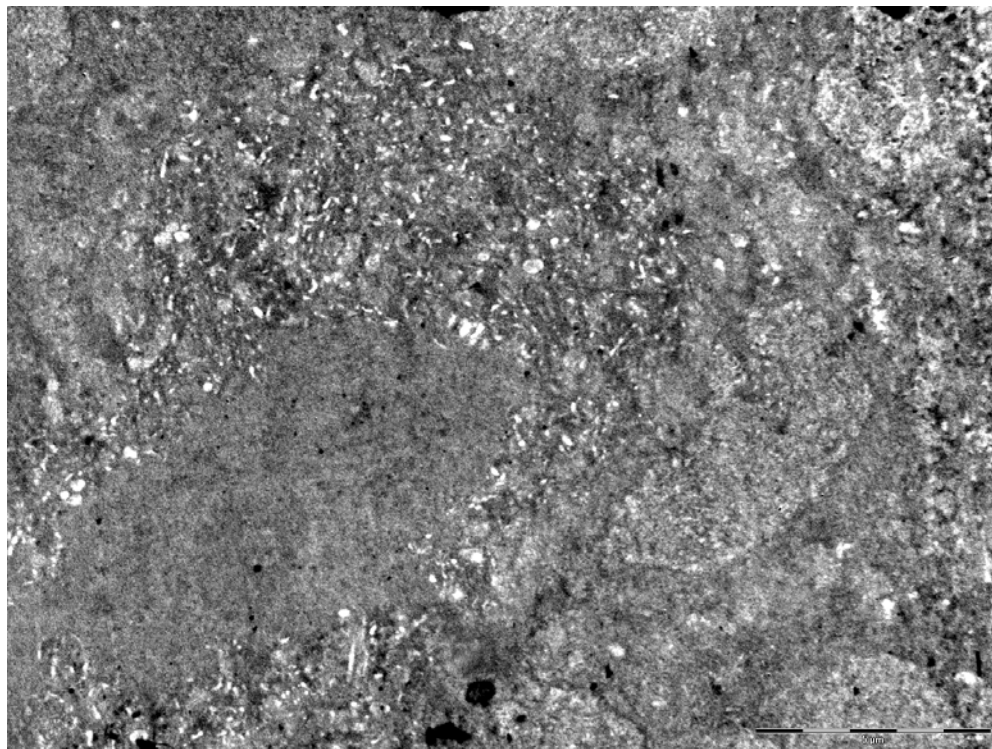


Рисунок 5.8. Белое вещество головного мозга – опытная группа (значительное расширение отростков нервных и глиальных клеток за счет отека)

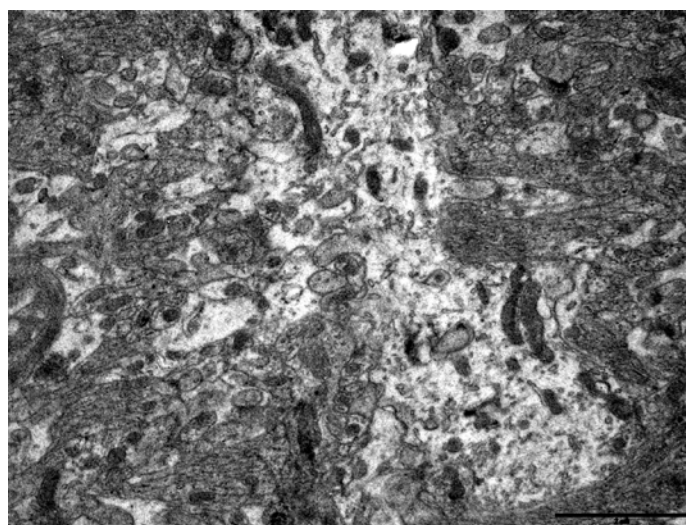
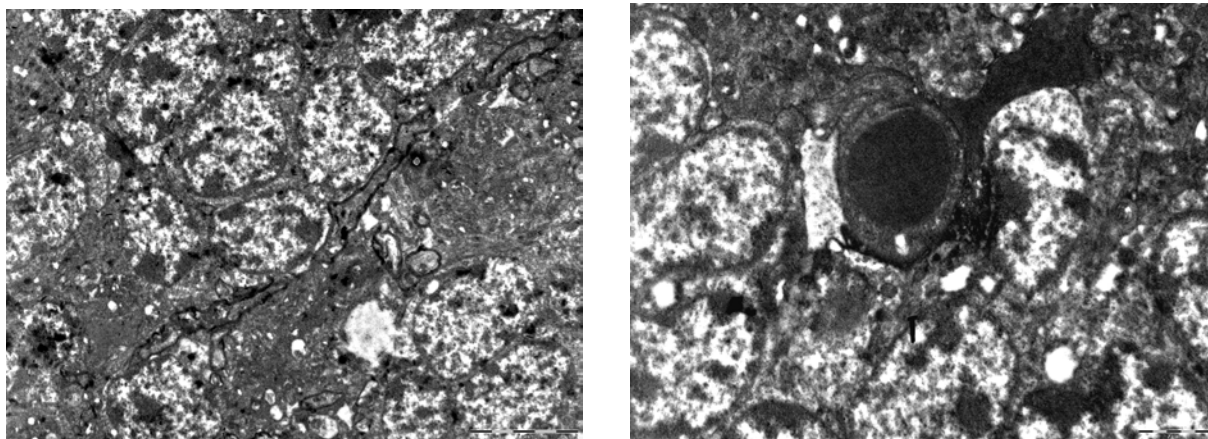


Рисунок 5.9. Гипоталамическая область – опытная группа (распространенная вакуолизация нейрокринных клеток, прилежащих в виде розетки к кровеносному сосуду)



Таким образом, в опытной группе животных отмечались выраженные морфологические изменения в виде нарушения распределения и дистрофических явлений в нервных клетках различных функциональных структур головного мозга, что отражает результат воздействия на организм хронической алкогольной интоксикации. Изменения, опосредованные этанолом, позволяют не только моделировать его патогенетические действие, но и проводить клинико-морфологические сопоставления.

Клинико-патологоанатомический случай (ГБУЗ СО ГО Судебно-медицинской экспертизы летального случая ребенка с чФАС, Акт судебно-медицинского исследования № 5479 от 19.09.2011г, см. рис. 5.10 -5.12). Мальчик, 20.07.2011г рождения, от V беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, гестоза, привычной алкогольной интоксикации родителей, II срочных родов. Масса при рождении 3652,0, длина тела – 52 см. Причина смерти – ЧМТ не совместимая с жизнью. При обследовании поставлен диагноз чФАС.

На момент смерти масса ребенка 4216,0, масса мозга – 481г.

Рисунок 5.10. Фотография погибшего ребенка



Рисунок 5.11. Морфологическая характеристика коры головного мозга

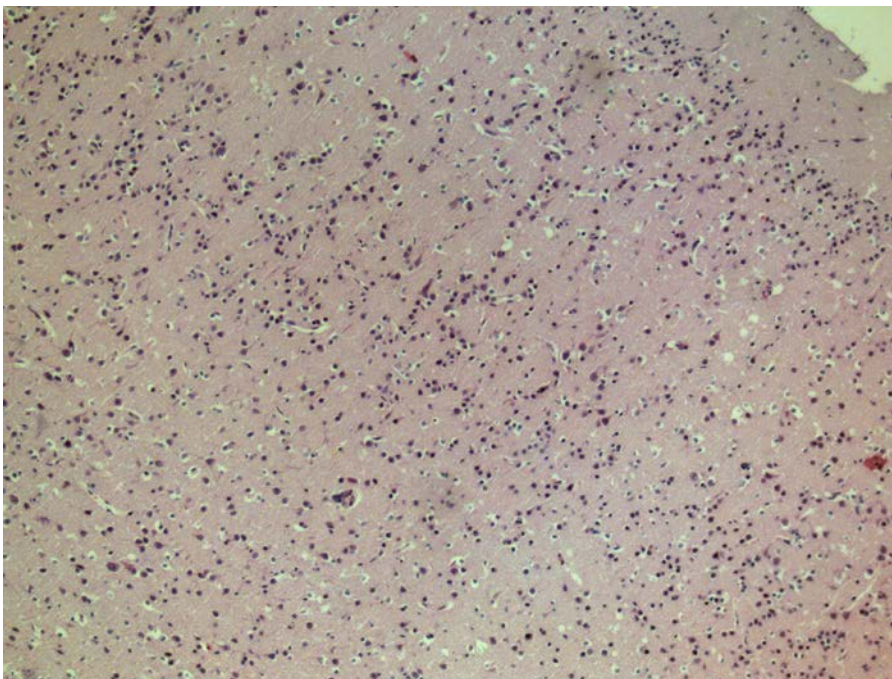
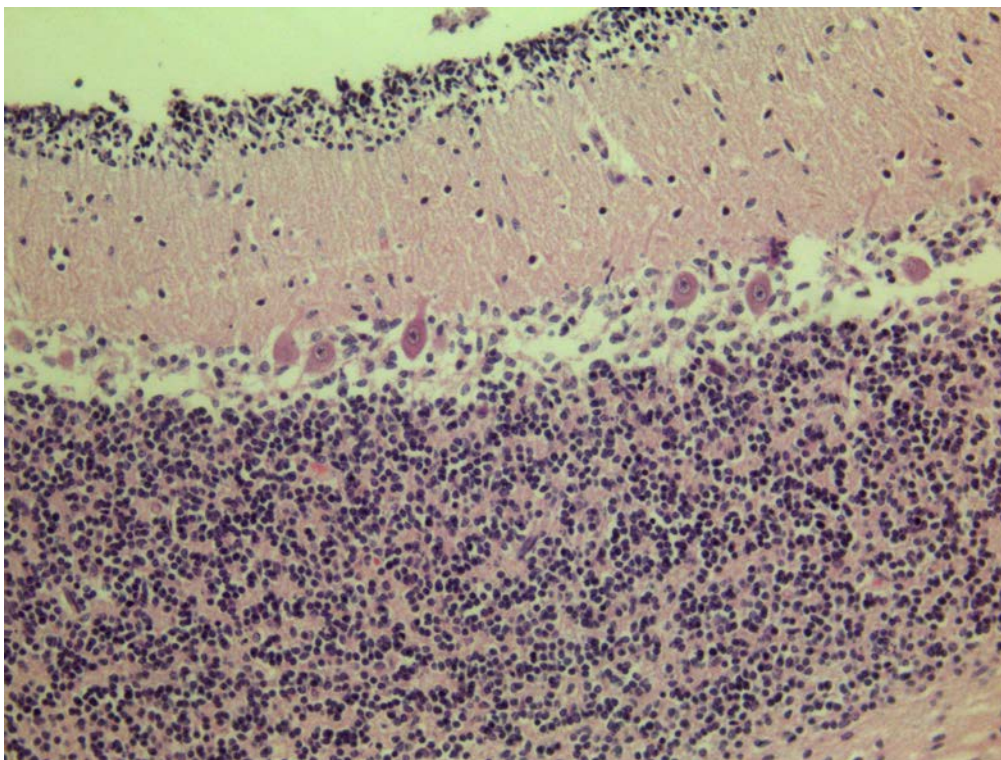


Рисунок 5.12. Морфологическая характеристика мозжечка



При гистологическом исследовании мозга ребенка, также как и в эксперименте, выявлены очаги разряжения и дистрофические изменения нейронов, уменьшение корзинчатых клеток в мозжечке.

Таким образом, нами выявлены выраженные морфологические изменения ЦНС в группе опытных животных, которые коррелируют с изменениями, документированными у ребенка.

При гистологическом исследовании печени животных в контрольной группе строение тканей соответствовало гистологической норме: гепатоциты с четко очерченной цитоплазмой; гепатоциты формируют хорошо очерченные балки, синусоидальные пространства свободны, встречаются отдельные клетки Купфера; портальные тракты обычного строения, элементы триад содержатся в тонковолокнистой, слабо развитой строме; центральные вены интактны. В опытной группе – балочное строение печени очагово нарушено за счет фокальных нарезов гепатоцитов без клеточной реакции; имеет место умеренный склероз стромы портальных трактов без воспалительной

клеточной реакции; выраженный перидуктальный фиброз; анизонуклеоз в гепатоцитах; редкое обеднение цитоплазмы гепатоцитов гликогеном, нарушение «зональности», его накопления. Отмечается увеличение содержания клеток Купфера по сравнению с контрольной группой (на 100 гепатоцитов содержание клеток Купфера возросло в 2 раза – см.таблицу 5.2). Центральные вены без выраженных патологических изменений.

Таблица 5.2. Подсчет клеток Купфера на 100 гепатоцитов при увеличении 40 х 10 (х400) с последующим вычислением в %;

Подсчет гепатоцитов с дистрофическими изменениями на 100

Гепатоцитов при увеличении 400 в %.

Опытная группа		Контрольная группа	
Дистрофия, некроз гепатоцитов (среднее)	Кл. Купфера	Дистрофия, некроз гепатоцитов (среднее)	Кл. Купфера
27,8%	29,1%	14,4%	14,8%

При гистологическом исследовании почек животных в контрольной группе строение почечной ткани соответствует гистологической норме в этот возрастной период: клубочки достаточно равномерно распределены в корковом слое; клубочки эмбрионального вида (капиллярные петли спавшиеся, лобулярность родчеркнута, гломерулярные базальные мембраны капилляров плохо контурируются); мочевые пространства свободны; на апикальной части эпителия извитых канальцев Шик-позитивная каемка выражена; мозговой слой и чашечно-лоханочная система без особенностей. В опытной группе – отмечается некоторое истончение (уменьшение толщины) коркового слоя почек (см. таблицу 5.3), в 2-х наблюдениях имеет место неравномерное распределение клубочков в корковом слое («густо – пусто»),

что укладывается в понятие «дисплазия почечной ткани»; клубочки имеют эмбриональный вид, что соответствует возрастной норме; в эпителии извитых канальцев – очаговое разрушение Шик-позитивной апикальной каймы и дистрофические изменения в эпителиоцитах; мозговой слой и чашечно-лоханочная система без видимых изменений.

Таблица 5.3. Измерение толщины коркового слоя (средние значения) с использованием окуляр-микрометра с пересчетом в микроны

Контроль	Опыт
880±	739±

Полученные результаты исследований, представленные в главах 3, 4, 5 позволяют нам схематизировать развитие патологического процесса (ФАС). Схема патогенеза данной эмбриофетопатии представлена на рис. 5.10. Она, несмотря на нозологическую моновариантность развития ФАС, иллюстрирует, что в патогенезе можно выделить несколько ключевых звеньев, которые определяют соответствующие этапы развития заболевания, а также исходы.

Первый шаг не требует конкретизации, он очевиден. Это – употребление алкоголя беременной женщиной. Следующим шагом в развитии эндогенных отклонений является образование концентраций токсических метаболитов. В связи, с чем логичным и целесообразным представляется выделение преморбидного (фонового) этапа. На этом этапе действие разнообразных метаболитов экзогенного этанола, образующихся в результате реакций биотрансформации (перекисного окисления, эстерификации и т.п.) может спровоцировать нарушение гомеостаза. В такой ситуации патогены способны, преодолевая защитные рубежи

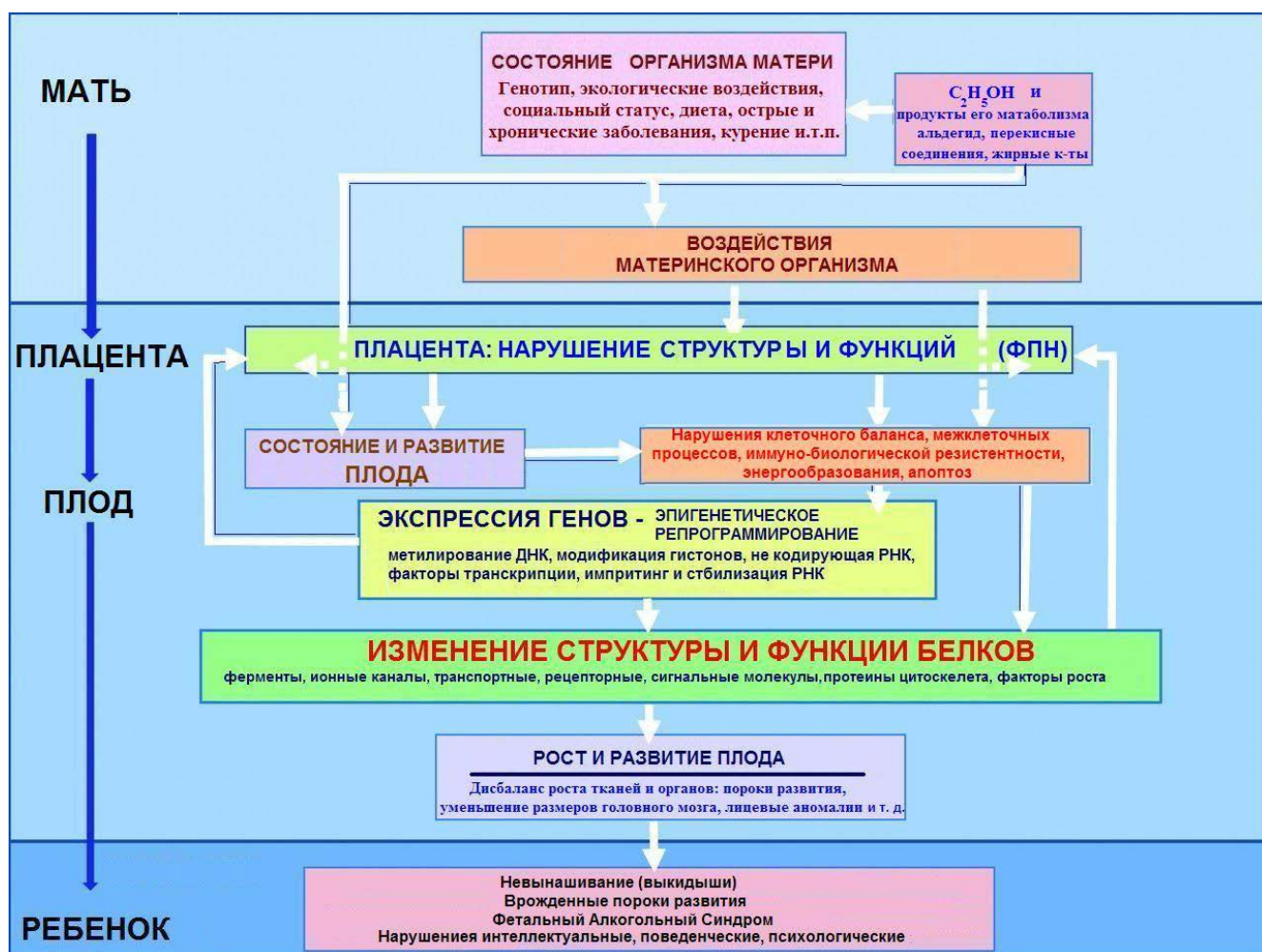
устойчивости клеточных мембран, цитоплазмы воздействовать на ядерный аппарат клеток, транслоцироваться за пределы первичных контактных тканей с алкоголем у беременной женщины по всему организму, включая плаценту и плод. При этом, во время этапа транслокации становятся возможными к реализации эпигенетические процессы (например, реакции, связанные с метилированием ДНК), сохраняющие свой потенциал на следующем потомстве.

В пользу эпигенетических процессов говорят и наши исследования точечных мутаций в геноме детей ДР (мутаций генов алкогольного цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADH1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2) с целью определения врожденной недостаточности ферментов, отвечающих за распад алкоголя. Было обследовано 20 детей, из которых у 10 был диагностирован ФАС и 10 нормально развивающихся детей (контрольная группа). Мутаций обнаружено не было.

С клинической точки зрения какой-либо специфической симптоматики «этанолового» протекания беременности нет. Преморбидный этап, и этап транслокации являются как бы «немыми», не считая общесоматического и социального статуса пьющей женщины. Однако по истечению эмбрионального периода обнаруживаются различные признаки ФПН, базирующиеся на деструктивно-пролиферативных изменениях плаценты.

В итоге можно иметь невынашиваемость (выкидыши), ФАС, ВПР, отклонения в деятельности ЦНС (интеллектуальные нарушения, гипермоторность, сенсорные расстройства и т.п.).

Рисунок 5.10. Гипотетическая схема патогенеза ФАС
(с учетом литературных данных и собственных исследований)



Данная схема, безусловно, носит элементы условности, так как неясны вопросы дозы и длительности, индивидуальной переносимости, зависящей от типа АДГ, питания женщины, возраста и др., но вектор направленности основных патогенетических механизмов укладывается в ложе известных исследователям симптомов, морфологических, биохимических реакций, а также последних разработок, сопряженных с эпигенетическими воззрениями.

ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОЗМОЖНОЙ КОРРЕКЦИИ СОМАТО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ФАС

Приведенные в предыдущих главах данные свидетельствуют о том, что статическая энцефалопатия (СЭ) является ведущим патологическим процессом, вызванным алкоголем внутриутробно, свидетельствует о постоянном характере изменений в развитии мозга, при которых никогда не наступят улучшения или ухудшения. Поэтому, на современном этапе, не существует методов коррекции полученных врожденных церебральных повреждений (Coles CD., 1991). Более того, не представляется возможным говорить о реабилитации. Скорее речь должна идти об абилитации.

Абилитация - процесс частичного обретения функции, происходящего на фоне изначального патологического отклонения от физиологических норм развития ЦНС. Цель абилитации - достижение ребенком, по возможности, более высокой функциональной активности, ущербной от рождения. Это предусматривает лечебно-педагогическую коррекцию двигательной, психологической и речевой сферы в раннем возрасте.

Реабилитация (восстановительное лечение) - это процесс и система медицинских, психологических, педагогических, социально-экономических мероприятий, направленных на устранение или, возможно, более полную компенсацию ограничений жизнедеятельности, вызванных нарушением здоровья со стойким расстройством функций организма. Реабилитационные мероприятия осуществляются в отношении детей старшего возраста и взрослых, при наличии у них социального и жизненного опыта. Наиболее проблематичными в плане терапевтических подходов у детей с ФАС являются ликвидация ЗВУР, фациальных отклонений, снижения темпов весоростовых показателей, изменений со стороны ЦНС. Как показывают

наши данные, у детей с ФАС, при обычно режиме содержания в ДР, нормализации важнейших антропометрических показателей не происходит, в отличие от детей без явлений внутриутробного алкогольного воздействия. Группа детей с вышеописанными морфофункциональными характеристиками требует специального подхода в организации лечебно-диагностического комплекса абилитации. Многими авторами (Легонькова С.В., 2007; Попова-Латкина Н.В., 1962) отмечается, что нарушение роста и развития у детей-сирот, находящихся в группе риска по возможному внутриутробному воздействию алкоголя, сходны по своему проявлению с хронической белково-энергетической недостаточностью. Сопротивление действию трансформирующего фактора роста (TGF- β) возможно через ряд аутокринных и паракринных эффектов, возникающих при эпигенетическом репрограммировании соматических клеток организма.

Как показывают наши данные, у детей с ФАС, при традиционных подходах в лечении гипотрофии, нормализации важнейших антропометрических показателей не происходит, в отличие от детей без явлений внутриутробного алкогольного воздействия. Некоторыми авторами (Легонькова С.В., 2007; Попова-Латкина Н.В., 1962) отмечается, что нарушение роста и развития у детей-сирот, находящихся в группе риска по возможному внутриутробному воздействию алкоголя, сходны по своему проявлению с хронической белково-энергетической недостаточностью. Сопротивление действию трансформирующего фактора роста (TGF- β) возможно через ряд аутокринных и паракринных эффектов, возникающих при эпигенетическом репрограммировании соматических клеток организма.

Следует констатировать, что не смотря на то, что все дети ДР прошли через стационарный этап лечения с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС» и получали, как правило терапию, улучшающую метаболизм в ЦНС (пирацетам, пантогам, электрофорез на шейный отдел позвоночника с эуфиллином и т.п.), это также не имело значимого эффекта на становление

нервно-психического развития детей с ФАС, о чем свидетельствуют наши данные.

В профилактическом плане в литературе имеются данные о положительном использовании в эксперименте на беременных животных лимонтара и глицина, которые обладают защитными и профилактическими свойствами в отношении материнского организма, плода и потомства за счет ускорения окисления ацетальдегида или его конъюгации (Moore ES, Ward RE, Jamison PL. Et al., 2002). Это выразится в уменьшении потери массы тела, нормализации характера поведения животных, снижение симптомов гипервозбудимости. По данным авторов, под влиянием препаратов у животных происходит почти полная ликвидация метаболических сдвигов в тканях, наступает улучшение окислительно-восстановительных процессов. Указанные препараты не обладают эмбриотоксическим и тератогенным действием.

На наш взгляд, эти данные выглядят несколько оптимистически?! Ведь у нас в эксперименте отмечено повышение концентрации $TGF-\beta_1$, что позволяет говорить об имеющемся блоке рецепторов к фактору роста, связанном с действием этанола.

Положительные результаты в абилитационном плане были получены в отношении эмоциональной, речевой сферы и общей моторики при использовании транскраниальной микрополяризации головного мозга (ТКМП) и серной ванны. Из целого ряда возможных терапевтических воздействий наше внимание привлек этот метод, как неинвазивный, простой, малозатратный и фактически не имеющий противопоказаний. Термин "микрополяризация", впервые предложенный в лаборатории Н.П. Бехтеровой, объединяет в себе параметры постоянного тока, используемых для проведения процедур ТКМП и ТВМП (микротоки), и механизм действия микротока, приложенного к нервной ткани (поляризация клеточной и синоптической мембраны). Микрополяризация может использоваться как

самостоятельный лечебный метод и как оптимизирующий прием в комплексном лечении различных заболеваний ЦНС у детей и взрослых любого возраста.

Дети были разделены на 3 группы по отношению к проведению процедуры ТКМП: 1-я гр. ФАС+ТКМП – 13 детей (опыт); 2-я гр. ФАС без ТКМП - 9 детей (контроль); 3-я гр. неФАС + ТКМП (группа сравнения) – 10 детей. Для контроля эффективности проведенного курса ТКМП осуществлялась оценка динамики психомоторного развития детей с использованием Денвер теста II (Frankenburg WK. 1992), до начала и спустя месяц после окончания терапевтического воздействия. Для контроля состояния сна заполнялся «Журнал состояния сна», данные из которого обработаны с помощью «Краткой анкеты – опросника для скрининга проблем сна у детей раннего возраста», где учтены время общего дневного сна и время ночного бодрствования.

Как было показано ранее, задержку психомоторного развития среди детей-сирот, находящихся в ДР, в выраженной форме имели 46% из обследованных, умеренное отставание - 43,5% и только у 10,5% психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Как видно из табл. 6.1, мы не получили эффекта от метода ТКМП в 1-й группе, что сравнимо с данными 2-й группы, где ТКМП не проводилась. Нами не зафиксированы сколько-нибудь существенные сдвиги в их общем состоянии. Это, по-видимому, связано с развитием СЭ в результате тератогенного действия алкоголя на ЦНС и, как результат, ее низкой нейропластичностью. В свою очередь, в 3-й группе (неФАС + ТКМП) отмечается положительная динамика, как в улучшении психофизического развития, так и в навыках ухода за собой. Особенно это заметно в развитии речевых навыков, когда ребенок в течение месяца наблюдения осваивал и расширял словарный запас. Это согласуется с литературными данными где, по экспертной оценке, получены аналогичные результаты ТКМП у детей с

гипоксико-ишемической энцефалопатией (В.А. Илюхина, В.М. Шайтор и др., 2001), которая чаще всего, не носит системного характера и сохраняет нейропротективность, нейропластичность и нейротрофичность, что способствует в дальнейшем функциональному восстановлению ЦНС. При СЭ такие механизмы отсутствуют.

Также после процедуры ТКМП мы решили провести оценку продолжительности и качества сна у детей с ФАС (см. таблицу 6.2).

При проведении исследования дети находились в рамках распорядка дня Дома ребенка, где предусмотрен один дневной (с 14.00 до 16.00) и ночной сон (с 22.00 до 8.00). По данным «Журнала состояния сна» дневной

Таблица 6.1. Распределение степени выраженности задержки психомоторного развития среди обследуемых детей до и после проведения ТКМП (n=32)

Степень выраженности задержки	До проведения ТКМП			После проведения ТКМП		
	1-я гр. ФАС+ТКМП (опыт) N=13	2-я гр. ФАС без ТКМП (контроль) N= 9	3-я гр. неФАС + ТКМП (сравнение) N= 10	1-я гр. ФАС+ТКМП (опыт) N=13	2-я гр. ФАС без ТКМП (контроль) N= 9	3-я гр. неФАС + ТКМП (сравнение) N= 10
Выраженная задержка	13	9	2	13	9	1
Умеренная задержка	0	0	7	0	0	4
Развитие в пределах нормы	0	0	1	0	0	5

сон в 3 группе (неФАС + ТКМП) до проведения процедуры ТКМП составил в среднем 1 час 21 мин., при максимальной возможности согласно режиму – 2 часа. В 1-й группе (ФАС+ТКМП) и 2-й (ФАС без ТКМП) дневной сон составил в среднем значении 21 мин. и 22,8 мин. соответственно. После проведения процедуры ТКМП можно отметить достоверное увеличение времени дневного сна в опытной гр. до 64 мин. Этот эффект сохранился в течении месяца последующего наблюдения. Время ночного бодрствования в 1-й группе статистически достоверно уменьшилось, как и в других группах, но с меньшей достоверностью. Как видно на диаграмме (см. рис. 6.1), сформированной на основании данных «Краткой анкеты–опросника для скрининга проблем сна у детей раннего возраста», произошли значимые изменения прерывистости сна детей.

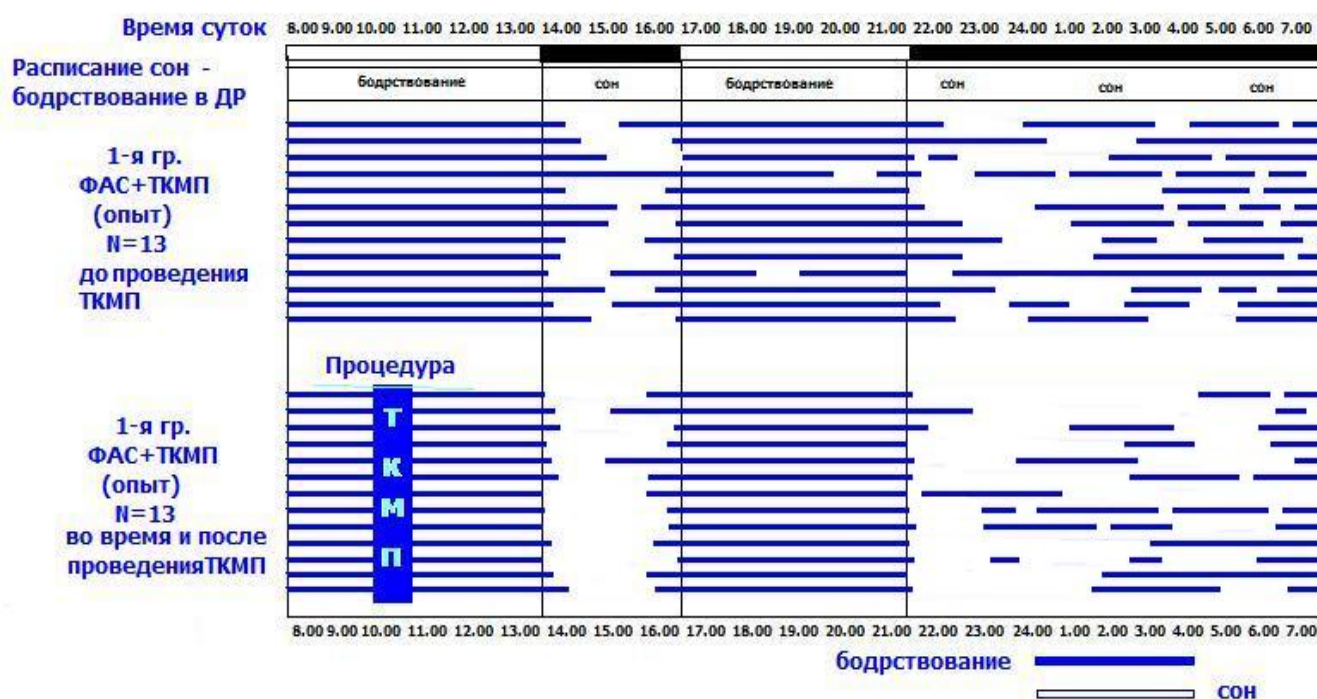
Таблица 6.2. Влияние ТКМП на показатели суточного цикла «сон-бодрствование» у обследуемых детей (n=32)

Показатели цикла сон-бодрствование	До проведения ТКМП			После проведения ТКМП		
	1-я гр. ФАС+ТКМП	2-я гр. ФАС без ТКМП	3-я гр. неФАС + ТКМП	1-я гр. ФАС+ТКМП	2-я гр. ФАС без ТКМП	3-я гр. неФАС + ТКМП
	(опыт) N=13	(контроль) N= 9	(сравнение) N= 10	(опыт) N=13	(контроль) N= 9	(сравнение) N= 10
Среднее время общего дневного сна (часы, max= 2,0)	0,35± 0,23 *	0,38± 0,29***	1,35± 0,6***	1,05± 0,19*	0,33±0,36* **	1,39± 0,42**
Время ночного бодрствования (часы, min=0,0)	1,18±0,69*	1,78± 0,84***	0, 52± 0, 47**	0,35± 0,33*	2,07± 0,41***	0,64± 0,64**
* P< 0,005 ** P< 0,01 *** P> 0,01						

Таким образом, проведение процедуры ТКМП по стандартной методике у детей-сирот в Доме ребенка, как при наличии у них ФАС, так и в группе контроля, имеет положительные результаты и может быть использована в общем комплексе терапевтических воздействий. Негативных эффектов и осложнений в исследовании не отмечено.

На основании проведенных нами исследований можно констатировать, что применение метода ТКМП у детей без признаков внутриутробного воздействия алкоголя позволяет улучшить показатели динамики их психофизического развития в отличие от детей со СЭ, которая является результатом нарушения процессов нейропластичности головного мозга под воздействием алкоголя. Метод ТКМП у детей с ФАС имеет синхронизирующий эффект на механизмы нейроэндокринной регуляции циркадной активности мозга, что приводит к нормализации измененного цикла «сон-бодрствование».

Рисунок 6.1. Суточная периодограмма цикла сон-бодрствование у обследуемых детей до и после процедуры ТКМП



Нарушения зрения или слуха, а также воспитание в условиях искусственно обедненной среды (отсутствие новых и разнообразных зрительных и слуховых стимулов в сочетании с дефицитом общения со взрослыми) отрицательно сказываются на психическом развитии ребенка. С целью коррекции нервно-психического развития (тонкой моторики, общей моторики, речевого развития и т.п.) проводились занятия в «сенсорной комнате». Так как ассоциация речеслухового, двигательного, тактильного, эмоционального и творческого образов способствует тому, что по проводящим путям ЦНС устремляется поток импульсов в кору головного мозга, вызывая тотальную активизацию всех ее зон. Это способствует расширению компенсаторных возможностей органически пораженного мозга. Нами отмечена хорошая реакция пациентов на комплекс процедур и положительные сдвиги в становлении общей моторики и речи.

Результаты проведенных мероприятий подтверждены актами внедрения (см. Приложение).

Педагогическая абилитация таких детей играет решающую роль в их психофизическом развитии, личностном становлении и в обеспечении жизнедеятельности в целом, хотя это относится к более старшим возрастным группам.

Если отклонения со стороны ЦНС корректируются только в абилитационном плане, то имеется ряд состояний, ассоциированных с ФАС (пороки сердца, органов зрения, слуха, почек и т.д.), которые подлежат реабилитационным воздействиям по рекомендациям профильных специалистов. Среди наблюдаемых нами детей оперативное лечение было использовано у 13 (спинномозговые грыжи, врожденные пороки сердца, дизэмбриогенез почек).

Таким образом, приходится констатировать тот факт, что в настоящее время наилучшим эффектом обладают мероприятия по профилактике развития ФАС, не требующие больших материальных затрат.

Важным является и вопрос комиссионной оценки состояния здоровья ребенка и информирование родителей при усыновлении подобных детей.

ФАС и чФАС до настоящего времени для многих остаются непознанными болезнями, хотя жизнь, общество интуитивно формирует медикосоциальный заказ и изучение этой патологии. Как показали исследования вопроса патогенеза, диагностики и коррекции исключительно трудоемки. Однако вознаграждение от знакомства с этой проблемой медицинской общественности и населения (особенно женщин) может быть 100% профилактика – воздержание от приема алкоголя!

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время медицинская общественность обеспокоена тем, что в последние 25-30 лет прогрессирует процесс алкогольных изменений в фенотипической структуре популяции человека и, что в ближайшие годы речь может пойти об алкогольной деструкции генофонда и необратимом снижении общего уровня здоровья населения. Употребление алкоголя во время беременности ставит женщину в положение человека, наносящего ущерб государству.

Неблагополучно протекающая беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему и психику человека, чем

эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде. Среди факторов, нарушающих оптимальность течения беременности, и закономерно влияющих на формирование разнообразных девиаций у плода и ребенка особое место занимают токсические воздействия, в том числе употребление женщиной алкоголя во время беременности. Развернутая клиническая картина, возникающая у плода, вследствие внутриутробного воздействия алкоголя, носит название фетального алкогольного синдрома (ФАС). По литературным данным именно ФАС занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития.

В медицинской литературе имеется ряд гипотез, объясняющих механизм развития ФАС. Это, прежде всего, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая особенность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных.

Было доказано, что употребление алкоголя беременной женщиной впервые 4 недели беременности вызывает цитотоксический эффект, определяя высокий риск гибели плода. Большую опасность для плода представляет и дальнейшее воздействие алкоголя в периоде от 3-х до 7-ми недель беременности. Воздействие алкоголя в этот период провоцирует задержку клеточной миграции (в частности, нейронов из зародышевого слоя), нарушение пролиферации нейронов, структурную дезорганизацию ЦНС.

Эпидемиологическая характеристика ФАС/ФАСН в некоторых наиболее завершенных исследованиях проведенных на Западе показывает частоту рождения детей от 0,23 до 7,4 при ФАС и от 7,0 до 40,5 на 1000 новорожденных. В России подобные исследования не проводились, как и не имеется четкого определения состояний, связанных с алкогольным внутриутробным поражением. Не устоялась этимологическая система.

Целью настоящего исследования явилась разработка концепции патогенеза структурно-функциональных изменений, определяющих основные клинические синдромы внутриутробного воздействия алкоголя, у детей раннего возраста, оптимизация ранней диагностики и обоснование выбора медико-организационных мероприятий у детей с ФАС.

Под нашим наблюдением находилось 1192 ребенка (в ДР – 445 детей в возрасте от 1 месяца до 4-х лет; в ДОО – 326 детей в возрасте от 1,5 до 4,5 лет; в СОУ – 342 ученика в возрасте 7 – 17 лет; в ГДБ № 10 – 54 ребенка от 1 месяца до 14 лет; в Детской психиатрической больнице № 31 – 25 детей в возрасте от 9 до 14 лет) и 29 беременных женщин.

В результате проведения первичного сплошного поперечного скрининга 445 детей ДР на I этапе исследования были сформированы две выборки: 1-я, основная (178 детей), где критериями включения стали ведущие диагностические признаки ФАС – низкие (ниже 10 перцентили средних популяционных данных) показатели веса, роста, окружности головы (стандарт исследований, регламентированный приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998 и приказом МЗ РФ и СР № 307 от 28.04.07 для амбулаторно-поликлинической службы). Вторая выборка (267 детей), контрольная, была рандомизирована в тех же учреждениях и группах при значении приведенных критериев более 10% перцентили.

Были обследованы дети от 2,5 месяцев до 4-х лет 3-х месяцев, средний возраст обследованных детей составил 26 месяцев (2 года 2 месяца). По

половой принадлежности мальчики составили 187 человек или 42%, девочки – 258 или 58% соответственно.

При учете антропометрических показателей количественные значения были переведены в форму альтернативных признаков на основании критериев нормального распределения величины данного признака: масса тела при рождении документирована в значении $\leq 10\%$ перцентили у 214 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - 231 ребенка; длина (рост) ребенка при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили - у 187 человек, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 258 человек; окружности головы при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили - у 186 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 259 детей; окружности грудной клетки при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили - у 192 детей, в значении $\geq 10\%$ перцентили - у 253.

Таким образом, в результате I-го этапа скрининга получены данные о распространенности среди воспитанников ДР ЗВУРП, что составило 178 детей, или 40 % от всей обследованной популяции. По литературным данным, эта цифра ниже и составляет 15,9% на общем популяционном уровне (Хохлова С.П., 2007). Наши данные показывают гораздо больший процент детей в ДР с неблагоприятным течением внутриутробного периода.

В результате I-й этап был завершен формированием 2-х когорт детей:

1-я – дети, возможно подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя (178 детей - опытная), имеющие при рождении низкие показатели массы тела, длины (роста), ОГ и ОГр.;

2-я - имела те же показатели в альтернативном значении и составила 267 детей.

При реализации II -го этапа скрининга, на основании сплошного поперечного обследования детей ДР, по альтернативным признакам

оценивались показатели массы тела, длины/роста на момент осмотра детей. Обращает на себя внимание, что из 178 человек, имеющих низкие показатели при рождении, и на момент осмотра (172 ребенка) сохраняют эту тенденцию. В дальнейшем у этих детей проводилась морфометрия лица (оценивали продольный размер глазной щели, ширину верхней губы и выраженность желобка верхней губы) и измерялась ОГ.

В результате выявлена группа детей, которая имела низкие показатели физического развития, морфометрические особенности лица, требующая дальнейшего объяснения этого феномена.

Итогом II-го этапа скрининга было формирование 3-х групп детей:

- 1 группа - (62 ребенка) – дети с ФАС, которые согласно диагностической системы ИОМ (Институт медицины США, 2-й пересмотр, Ноуме HE, et al, 2005) имели низкие показатели длины, массы тела и ОГ как при рождении, так и на момент осмотра ($\leq 10\%$ перцентили); ширину глазной щели на момент осмотра $\leq 10\%$ перцентили; выраженность желобка верхней губы на уровне IV -V ранга; ширину верхней губы на уровне IV -V ранга.
- 2 группа - (112 детей) – дети с частичным ФАС (чФАС), которые не имели полного набора всех выше перечисленных критериев.
- 3 группа - (249 пациентов) – дети без признаков, характерных для ФАС (неФАС).

По результатам I-го и II-го этапов скрининга среди воспитанников ДР, можно сделать вывод о том, что в популяции этих детей морфологические последствия внутриутробного воздействия алкоголя обнаружены в 174 случаях. Это составляет около 39% от обследованной когорты или 391 : 1000 детей - воспитанников ДР. В доступной отечественной литературе нам не удалось обнаружить данных для сравнения с результатами нашего исследования.

Для уточнения специфичности используемых диагностических критериев и, учитывая, что в ДР концентрируется «особый» социальный контингент, мы решили провести исследования и в школьно-дошкольных физиологических учреждениях. Проведено обследование 326 детей детских дошкольных учреждений г. Екатеринбурга и 342-х учеников среднего общеобразовательного учреждения (лицея) с теми же диагностическими подходами. В результате в ДДУ выявлено 6 детей (1,8%) с морфологическими отклонениями, характерными для внутриутробного воздействия алкоголя. У учеников лицея обозначенные признаки не выявлены.

При аппроксимации данных возможно заключить, что в общей популяции детей г. Екатеринбурга, посещающих ДООУ количество детей, имеющих ФАСН может составить 18-19/1000, что резко отличается от данных, полученных К. Уорреном с соавт. по России (Warren KR et al: 2001 - 141.0/1000). В свою очередь это сопоставимо с разбросами значений по другим странам (May PA et al: 2001, 2007) и вполне вероятно.

Отсутствие альтернативных признаков у школьников лицея возможно связано с социальным статусом и отбором детей данными учебными заведениями. Допустимо, что дети с ФАСН не обладают возможностями освоить программу общеобразовательного учреждения и нередко переводятся в специализированные школы и интернаты. Следует отметить и тот факт, что хотя с возрастом морфологические аномалии могут нивелироваться, особенности нервной системы сохраняются на всю жизнь.

В результате представленных исследований впервые в нашей стране получены предварительные клинико-эпидемиологические результаты по распространенности ФАСН, как среди детей-воспитанников ДР, так и в общей популяции.

Согласно литературным данным, удельный вес детей с очень низким физическим развитием колеблется в общей детской популяции в различные возрастные периоды от 1,5 до 5%. Однако, среди воспитанников учреждений интернатного типа, выходцев из семей крайнего социального риска, число детей с задержкой физического развития выше: к началу обучения в школе очень низкое физическое развитие регистрируется у 25% мальчиков и у 17% девочек (тогда как у «домашних» детей данные отклонения встречаются в 5 – 9 раз реже – 2,8% и 3,6% соответственно). В этом повинны многие факторы. Мы проанализировали динамику физического развития детей от рождения до 3-х лет в общем массиве и в соответствии с выделенными группами.

Очень характерны данные динамики массы, длины/роста, индекса массы тела (ИМТ) и величины окружности головы у всех обследуемых детей ДР от рождения до 3-х летнего возраста. Так соотношение показателей массы тела со стандартными отклонения популяционной нормы (standard deviations-SD) свидетельствуют, что при рождении они находятся в коридоре ниже второго стандартного отклонения ($-2SD$) и в течение 1-го года повышаются до первого отрицательного коридора ($-SD$), сохраняя эти значения до 3 летнего возраста.

Параметры длины/роста при рождении у детей ДР находится ниже критического значения в ($-3SD$), и фактически сохраняет эти границы до 3-х лет.

Парадоксальным, при низких значениях весоростовых показателей, выглядит значение ИМТ: находясь при рождении ребенка ниже второго коридора стандартного отклонения ($-SD$), в течение первого года стремительно повышается выше первого положительного коридора ($+SD$), в дальнейшем сохраняя значения, превышающее норму.

ОГ так же резко идет вверх на первом году жизни, но в дальнейшем остается в пределах второго отрицательного коридора ($-2SD$).

Таким образом, при общем анализе средних значений антропометрических показателей, наши данные совпадают с результатами других ученых (Витрук Е. Л., 2006; Конова С. Р. с соавт., 2006, 2008; Ибрагимов А. И., 2006; Широкова О. С., 2007; Волкова О. А., Чередниченко А. М., 2007; Филькина О. М. с соавт., 2008). Однако, очень редко (Сибирякова Н.В., 2007) авторы отходят от «средних» показателей физического развития и выделяют конкретные причины, приводящие к таким особенностям роста детей. Такой «усредненный» подход формирует мнение об общем отставании физического развития воспитанников ДР (до 98%). Между тем, можно предположить, что эти заниженные показатели связаны с развитием эбриофетопатии, в том числе и алкогольной (что согласуется с нашими экспериментальными данными).

Анализ физического развития детей по выделенным группам показывает статистически достоверные различия ($\leq 0,005$) показателя динамики массы тела от рождения до 3-х лет между 3-й (неФАС) и 1-й и 2-й группами (ФАС и чФАС). При этом значения среднего показателя массы тела детей 3 гр. находятся в среднем коридоре ($=50^{th}$), а иногда и превышают его, в то время, как дети 1 и 2 гр. за весь период наблюдения имеют значение массы тела значительно ниже среднего ($\leq 3\%$ для ФАС и $\leq 15\%$ для чФАС).

Эти данные подтверждает существование группы с изначально измененными трофическими процессами, и подтверждают нашу гипотезу о роли алкоголя, как фактора, изменяющего генетическую программу развития ребенка и, в частности, прибавки массы тела, как на первом году жизни, так и последующие периоды – до 3-х лет (по нашему исследованию).

Аналогичны вышеприведенным, и результаты по динамике роста детей ДР: в 1-й гр. показатели роста в течение первых трех лет жизни находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, как и в группе чФАС.

Полученные данные - очень интересны! И подтверждают гипотезу, что эти дети с эмбриофетопатией «топят» всю благоприятную статистику по ДР.

В группе контроля (неФАС) средние показатели роста имеют сложную динамику: в течение 1-го года жизни они низкие (≤ 15), но в дальнейшем увеличиваются, хотя так и не поднимаются выше 50 перцентильного значения. По нашему мнению, это отражает действие других факторов на рост и развитие ребенка – например, госпитализма, недоношенности, внутриутробной гипоксии, инфекции и т.п.

Интегрирующим показателем роста и развития ребенка является ИМТ, который отражает непосредственное состояние питания ребенка, чаще всего зависящее от внешних условий жизни, качества и количества пищи, расхода энергии. Значение ИМТ фактически не имеет статистически значимых различий между анализируемыми группами. Паттерн изменений (динамика) в течение первых 3-х лет жизни детей в ДР имеет фактически однородную структуру, что по всей видимости может отражать одинаковые условия режима, питания и ухода. Более того, у детей 1-й группы (ФАС) ИМТ к 3 годам жизни несколько выше (75), чем у детей с чФАС и неФАС. Это говорит об оптимальном питании этих детей, тем не менее, общем снижении весоростовых показателей.

Представленный анализ основных показателей физического развития воспитанников ДР свидетельствует о четком различии между детьми в зависимости от того к какой группе по классификации ИОМ был отнесен данный ребенок. Наши данные позволяют высказаться о том, что «внутриутробный» алкоголь имеет четкий тератогенный эффект, изменяющий как морфологические критерии, так и физические показатели развивающегося детского организма.

В этом смысле созвучными являются показатели динамики изменения размеров ОГ. Они имеют статистические различия ($p \leq 0,005$) по всем трем

анализируемым группам. Так, если в 1 гр. (ФАС) ОГ значительно ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы и сохраняется в течение всего срока наблюдения, то в 3-й гр. (неФАС) мы видим, что весь период 1-го года идет интенсивное увеличение показателя ОГ и в возрасте 12 месяцев чаще всего достигает среднего популяционного значения.

Во 2-й гр. (чФАС) дети, рожденные с низкими показателями ОГ аналогично с 3-й гр, имеют на первом году жизни интенсивное увеличение, но в дальнейшем остаются на низких параметрах, в пределах ниже ≤ 15 , что согласуется с наблюдениями других авторов (McNeil T.F., 1993, Хацкель С.Б., 1994).

Размер ОГ, косвенно характеризующий объемные размеры мозгового черепа, тесно связан с размерами головного мозга. В литературе имеются указания на четкую связь снижения интеллекта с низкими показателями размеров ОГ (Simsek Z., 2008). Эти выводы подтверждаются, как мы увидим в последующем, нашими экспериментальными данными.

Естественно, что выраженное отставание показателей физического развития явилось стимулом для изучения уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у обследуемых детей.

В настоящее время идентифицированы многие факторы роста (ФР), которые регулируют как рост костей черепа, так и процесс слияние швов: это TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$, и TGF- $\beta 3$, морфогенетический белок кости (BMP)-2, BMP-7, ФР фибробластов (FGF)-4, инсулиноподобный ФР (IGF)-I, и факторы транскрипции SHH,14,15 MSX2.

В обследовании участвовали 11 детей с диагностированным ФАС и 32 ребенка из 3-й группы (неФАС, контроль). Результаты концентрации TGF- $\beta 1$ оказались несколько неожиданными и противоречили выводам, которые напрашивались аргіогі. При отставании в массе, росте, ОГ, напротив, отмечено увеличение нарастания (тенденция) TGF- $\beta 1$ в 1-ой группе.

При анализе средних величин TGF- β 1 в группах по критерию Манна-Уитни сумма рангов величины TGF- β 1 в группе ФАС выше, чем в группе неФАС. Данное обстоятельство позволяет предположить о наличие блокирования в тканях детей с ФАС рецепторов к TGF- β 1. Кроме того, обязывает проведение параллельного обследования уровня TGF- β 1 у беременных женщин и в эксперименте у животных (крыс). Это направление совершенно не исследованная область в изучении патогенеза ФАС (*terra incognita*).

Таким образом, анализ основных антропометрических показателей в выделенных группах показал, что они сформированы плотно, в большей части признаков имеют статистически достоверные различия и особенности. Недостаточные темпы роста и развития детей с ФАС в сравнении с общепопуляционными показателями воспитанников ДР не исключает тератогенное действия алкоголя на плод и экспрессию генов.

Уточняя воздействия различного рода рисков рождения детей с ФАСН, мы рассмотрели взаимодействие биологических, медико-организационных и социальных причин. Следует отметить, что в большинстве случаев фактические данные о матери ребенка-сироты весьма скудные. Это связано со многими причинами и, прежде всего с тем, что женщины, отказавшиеся от своего ребенка, находятся в тяжелом, в социальном плане, положении (Айзенберг Б.И. и др., 1998, Буянов М.И. 1988). Отсутствие постоянной семьи, плохое материальное положение, низкий социальный статус нередко обусловлены пристрастием к алкоголю этих матерей. Хотя это редко документировалось в медицинской карте воспитанника ДР. Фактически все женщины не наблюдались в женской консультации, у 84 (20,4%) – «домашние» роды.

Прослеживается явная линейная зависимость между возрастом матери на момент рождения ребенка и тяжестью проявлений внутриутробного алкогольного воздействия. В свою очередь трудно (или невозможно)

определить, является ли этот факт проявлением влияния биологического возраста или «стажа» алкоголизации матери.

Аналогичная тенденция отмечается и по количеству беременностей: вероятность рождения ребенка с ФАС нарастает с каждой последующей беременностью.

Количество выкидышей (внутриутробной гибели плода) также увеличивается с возрастом и количеством беременностей, что, вероятно, можно связать с проявлением вынужденного увеличения дозы с течением алкоголизма матери и/или острым токсическим действием алкоголя на плаценту и плод. Это согласуется и с результатами других авторов как зарубежных (Astley et al., 2000; Kvigne et al., 1998; Stratton et al., 1996), так и российских (Шурыгин Г.И., 1974).

Принято, что «отказные» дети, прежде чем попасть в ДР, переводятся в клиническую больницу и, в конечном итоге, имея, как правило, окончательный диагноз «*Перинатальное поражение ЦНС*» поступают в специализированный ДР. Экспертно проанализированные, в соответствии с выделенными группами, заключительные выписки из стационара, не имеют даже предположительного указания на синдром ФАС. Все дети поступают в ДР в клинически стабильном, удовлетворительном состоянии, однако срок госпитализации (см. рис. 3.7) детей 3 гр. не ФАС составил в среднем 58 дней, 2 группы (чФАС) – 74 дня, 3 группы (ФАС) - 86 дней. Подобное динамическое различие можно связать с тем, что достижение стабильного состояния детей с ФАС требует дополнительных клинических усилий ($p \leq 0,01$), особенно в наборе массы.

В структуре общей заболеваемости детей преобладают такие виды патологии, как анемия (1 гр. ФАС - 71%, 2 группе (чФАС) - 50,9%, 3 группе неФАС) – 19%), рахит (1 группе (ФАС) - 88,5%, 2 группе (чФАС) - 62, 3 группе (неФАС) – 47%), атопический дерматит (1 группе (ФАС) - 11,1%, 2 группе (чФАС) - 19%, 3 группе (неФАС) - 34,2%), гипотрофия (1 группе

(ФАС) - 85,7%, 2 группе (чФАС) – 78%, 3 группе (неФАС) - 12,4%) с тенденцией к уменьшению в динамике нахождения детей в ДР. Большинство детей с ФАС и чФАС (96% и 55,81% соответственно) в ДР имеют III группу здоровья (Воробьева Е. А., 2008). При анализе заболеваемости выявлена высокая частота острых инфекций, среди которых преобладает патология респираторного тракта.

На первом году жизни на одного ребенка 1 группы (ФАС) в среднем приходится 7 острых инфекций, во 2-й группе (чФАС) - 5 острых инфекций, в 3 группе (неФАС) - 4. Как видно, основную часть детей, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, можно отнести по критериям к часто болеющим, на 2-м году наблюдения это относится только к 1 группе (ФАС). На основании этих данных необходимо признать, что дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, имеют повышенные показатели фоновых заболеваний и являются часто болеющими детьми.

Результаты наших исследований позволяют высказаться и в пользу сопряженности высокой частоты порочности, связанной с ФАСН у детей из ДР. Различия частоты пороков в группах ФАС и чФАС статистически высоко достоверны с группой неФАС ($p < 0,001$). При этом пороки ЦНС являются преобладающими: 1 группа 43,7%; 2 группа – 21,8%; 3 группа – 12,5%. Что касается порочности со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем, то наши данные не совпадают с приводящимися в литературе более высокими цифрами (Astley SJ., Bailey D. Et al., 2000). Вопрос мало выяснен и требует дальнейшего изучения.

Высокая порочность ЦНС возможно связана с особенностями метаболизма алкоголя. А именно, распределение этанола в тканях определяется законами диффузного равновесия и содержанием воды в них (Линг Л.Д., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б. и др., 2006), иными словами диффузия алкоголя в органы и ткани тем больше, чем лучше их васкуляризация. Этот

круг вопросов совершенно закономерно иллюстрируется функциональными сдвигами при тестировании уровня нервно-психического развития.

Оценка нервно-психического развития с использованием «Денверского скринингового теста оценки развития ребенка» у 124 детей выявила следующую ситуацию: отмечается задержка развития в выраженной форме у 57 (46%), умеренное отставание у 54 (43,5%) и только у 13 (10,5%) психомоторное развитие соответствует возрасту.

При рандомизации, к 1-й группе (ФАС) отнесено 19 человек, среди которых нет детей соответствующих норме по показателям психомоторного развития на основании «Денверского скринингового теста». Аналогичные показатели скрининга и у детей 2-й гр. чФАС, где из 32 детей 81,25% имели выраженную задержку психомоторного развития. Существенных различий между ними нет ($p < 0,01$). В 3 группе (неФАС) также отмечается высокий процент отставания психомоторного развития (82,2%), но оно относится преимущественно ($p < 0,005$) к умеренному уровню отставанию в развитии. В группе обследуемых, подвергшихся внутриутробно воздействию алкоголя, задержка развития носит относительно равномерный характер, затрагивая как сенсорно-моторную, так и эмоционально-волевою и коммуникативную сферы.

Результаты этого исследования показали, что использование «Денверского скринингового теста» позволяет объективно и достоверно оценить комплекс нервно-психического развития. При этом мы установили, что в группе обследуемых, подвергшихся внутриутробно воздействию алкоголя, имеется высокий процент детей с выраженной задержкой психомоторного развития. В дополнение к этому было решено считать целесообразным проведение еще ряда обследований, отражающих функциональное состояние ЦНС и основных анализаторов (зрение и слух).

Изучение биоэлектрической активности мозга у детей базировалось на выявление степени и характера отклонений ЭЭГ от возрастной нормы, патологических изменений биопотенциалов и их локализации, которые могли бы свидетельствовать о задержке в возрастном развитии с сопутствующими им проблемами в обучении и поведении детей.

Проведен анализ результатов ЭЭГ у 69 детей обоего пола в возрасте от 18 до 29 месяцев: 1 гр. ФАС – 13 пациентов, 2 гр. чФАС - 24, 3 гр. неФАС - 32.

Прежде всего, необходимо отметить, что только у 9 воспитанников ДР (11,1%) ЭЭГ была в пределах нормы. По выделенным группам имеются существенные различия в состоянии биоэлектрической активности головного мозга. Так в 1 группе (ФАС) и 2 группе (чФАС) зафиксированы умеренные и выраженные диффузные изменения, значительно реже встречается «усиление синхронизирующего влияния срединно–стволовых структур», которое преобладает в контрольной группы неФАС (47,8%). По всей видимости, это особенность медленноволновой активности исходящей из стволовых структур у части детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, которые могли войти в эту группу (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. 1994.).

В свою очередь, у пациентов 1 и 2 групп преобладают признаки нарушения межполушарного синергизма. Это, обычно, связывают с усилением β -активности лобной и лобно-височной локализации, которая активируется бензодиазепиновыми рецепторами мозга (Duffy F.U. et al. 1989) и имеет определенную связь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК (Зенков Л.Р, 2002). В работах Гнездицкого В.В. (2000), Dierks T. et al. (1993) отмечается, что усиление β -активности в лобно-центральных областях имеет четкую связь с ухудшением когнитивных функций у детей с задержкой психического и речевого развития. Следует отметить и тот факт, что при внутриутробном воздействии алкоголя на плод, во многих случаях

фиксируется выраженное уменьшение размеров мозолистого тела, которое соединяет между собой два полушария мозга, как морфологически так и функционально. В контрольной группе у 34,8% детей также имеются аналогичные проявления рассогласованности биоэлектрической активности полушарий мозга.

В группах ФАС (69%) и чФАС (62,5%) отмечены признаки ирритации таламических структур ($p \leq 0,01$), связанные с десинхронизированным характером большого числа β -колебаний высокой частоты (Майорчик В.Е. и др. 1973., Spelman R., 1982), что может говорить о повышенной активности у них специфических и неспецифических ядер таламуса, свидетельствующих о нарушении нейро-эндокринных взаимодействий.

Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга (1 гр. ФАС - 21%, 2 гр. чФАС - 37,5%, $p \leq 0,02$) и задержки возрастной феноменизации (1 гр. ФАС - 69%, 2 гр. чФАС - 62,5%, $p \leq 0,02$) указывают на незрелость биоэлектрической активности головного мозга у значительной части детей с внутриутробным воздействием алкоголя. Наличие эпилептиформной активности мозга не выявлено, последнее может быть косвенным свидетельством диффузного морфо-функционального поражения мозга.

Таким образом, анализ биоэлектрической активности головного мозга детей показал, что особенности нейрофизиологической картины имеются во всех 3-х группах. Все это очень созвучно приведенным ранее исследованиям, обосновывающим корректность диагностических подходов в формировании клинически обособленных групп (ФАС, чФАС и неФАС), имеющих свои специфические морфо-функциональные особенности.

Далее, для еще более полного завершения научно-исследовательского цикла, выявляющего эти особенности, было проведено измерение уровня постоянных потенциалов мозга наблюдаемых детей.

Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного мозга – это устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона, существующая между мозгом и электрически индифферентными точками, а также между различными областями мозга, период колебаний которых превышает минуты и часы. Основной вклад в генерацию УПП вносят потенциалы гематоэнцефалического барьера и мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток (Аладжалова Н.А. 1979). Генерация мембранных потенциалов связана с энергозатратами, необходимыми для создания и поддержания ионных градиентов, функционирования К - Na насоса и др.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что величина УПП мозга коррелирует с показателями энергетического обмена - соотношением окисленных и восстановленных форм дыхательных ферментов NAD - NAD H, а также с интенсивностью реакций перекисного окисления липидов в мозге. За последнее время все более распространяется мнение, что УПП являются суммарным результатом электрических потенциалов, возникающих при взаимодействии нейронов с глиальными клетками (Илюхина В.А., и др. 1997). Глиальные клетки, проявляющие комплементарность многим биохимическим свойствам нейронов, деполяризуются действием их медиаторов и действуют вместе с нейронами, как единые нейроглиальные комплексы (Аладжалова Н.А. 1979). Анализ секундного ритма УПП привел к заключению, что он формируется в результате взаимодействия комплексов нейрон - глии на основе матрицы межклеточных электрических полей (Илюхина В.А., и др. 2000). В отличие от фоновой ритмики электрической активности коры, имеющей четко обозначенные участки частотного спектра для каждого вида волн, УПП могут проявляться во всем диапазоне частот с периодом колебаний от секунды до суток и более.

С целью определения особенностей энергетического состояния головного мозга у обследуемых детей, нами проведено измерение УПП по стандартной

методике у 69 детей обоего пола в возрасте от 18 до 29 месяцев. Существенных статистических различий при анализе средних показателей УПП по группам не получено. Более показателен анализ УПП при разделении величины значения по возрастным группам (см. таблица 4.3, рис. 4.1). В отличие от 3-й, контрольной, группы величина УПП с возрастом в 1-й и 2-й группах прогрессивно снижается. Подобный факт, возможно, является свидетельством уменьшения интенсивности метаболических процессов в мозге, как следствие внутриутробного воздействия алкоголя. До 2-х летнего возраста срабатывают компенсаторные механизмы, свойственные детям, как системная попытка компенсации и адаптации к потерям, нанесенным алкоголем ЦНС и всему организму. Поэтому своевременная диагностика и мероприятия, направленные на поддержания этих естественных процессов, могут способствовать более раннему и частичному преодолению, сформированных алкоголем патологических нарушений. Следует отметить, что уровень УПП от +10 до -13 мВ сочетается с клиническими проявлениями астенических состояний, ограничением приспособительных возможностей основных регуляторных систем, адаптивных функциональных резервов и неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям, а также склонностью к гипергидратации периферических тканей.

Для определения степени тяжести общих нарушений нейроэндокринной регуляции организма, вызванных внутриутробным воздействием алкоголя, мы исследовали циркадные ритмы температуры тела у 14 воспитанников ДР. Периферическая температура (в подмышечной впадине) измерялась каждые три часа в течение последовательного 24-го периода при соблюдении обычного режима детского дошкольного учреждения с одним дневным сном. Результаты представлены в Таблице 4.4 и проиллюстрированы на рис. 4.2 (см. главу 4).

Циркадные нарушения фазы ритма не отмечены, хотя в 1-ой гр. ФАС С^о тах смещен с 12.00 на 15.00. Для 2-х других (чФАС и неФАС) - характерен дневной подъем температуры во время бодрствования и снижение температуры во время сна. Амплитуда изменений температуры тела была значительно меньше в 1 и 2 исследуемых группах (ФАС и чФАС), чем в 3-й группе (неФАС). В свою очередь, необходимо отметить отсутствие снижения средней температуры тела во время дневного сна во 2-й группе (чФАС) и относительный подъем в 1-ой группе ФАС. Эти данные предполагают, что фундаментальное изменение циркадного ритма у детей, внутриутробно подвергшихся воздействию алкоголя, могут свидетельствовать об изменениях механизмов нейроэндокринной регуляции и ослаблению процессов связи между внутренними процессами и внешней экологической информацией. Исходя из гипотезы о том, что у детей с нарушениями, вызванными внутриутробным алкогольным воздействием, формируется адекватный циркадный ритм температуры тела, но при этом имеется снижение амплитуды суточного колебания температуры, проведено дополнительное исследование - измерение центральной температуры (ректально). Измерение проводилось в 2-х временных (реперных) точках найденного тах-мин (в 12.00 часов дня и 3.00 часа ночи). Всего обследовано 124 ребенка. По результатам измерения центральной температуры тела в 2-х выбранных реперных точках времени суток получены значимые и достоверные различия в величине амплитуды колебаний центральной температуры тела между исследуемыми группами ФАС, чФАС (случай) и неФАС (контроль). Эти данные можно использовать для диагностики амплитудного рассогласования, как показателя сниженной адаптивной функции организма. По аналогии биологического эффекта, уменьшение адаптивных функций с возрастом, в пожилом и старческом периоде жизни, также связаны со снижением амплитуды циркадных колебаний физиологических показателей. В свою очередь, это приводит к развитию различного рода патологических

изменений. Диагностика степени амплитудных циркадных нарушений может быть использована и для назначения медицинских вмешательств, как показатель эффективности проводимой коррекции. В отношении наблюдаемых детей актуальность изучения временных отклонений послужила еще одним доводом выделения групп ФАС и неФАС с целью модификации режима, а также применения седативных процедур и физических воздействий.

По данным литературы известно, что аномалии органов зрения, связанные с внутриутробным воздействием алкоголя, встречаются практически у каждого первого ребенка с ФАС (в среднем у 90 % таких детей, Stromland K., 1985). Спектр нарушений со стороны органа зрения разнообразен – это и выраженные врожденные аномалии (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидит, тяжелые изменения сетчатки и др.), и менее значимые в клиническом отношении аметропии (Miller M.T. et al., 1984; Stromland K., 1985; Chan T. et al., 1991; Hinzpeter E. et al., 1992; Stromland K., Pinazo–Duran M.D., 2002).

Нами обследовано 36 детей 1-й и 2-й гр. (72 глаза) и 53 ребенка (106 глаз) 3 гр. (контроль). У детей с ФАС острота зрения без коррекции составила в среднем $0,77 \pm 0,28$. В контрольной группе данный показатель оказался более высоким: $0,85 \pm 0,26$. Рефракция в обеих группах варьировала от миопии тяжелой степени до гиперметропии средней степени. У всех обследованных пациентов преобладала эметропия. Однако у детей с ФАС в структуре аметропии преобладала гиперметропия, тогда как в контрольной группе – миопия. Астигматизм среди детей с ФАС был отмечен почти в 4 раза чаще (26%), чем у здоровых детей соответствующего пола и возраста (6%).

По данным офтальмоскопии у детей всех групп картина глазного дна была в пределах нормы, однако у детей с ФАС чаще был отмечен косой

выход зрительного нерва (5 детей, 7 глаз; 7%). Возможно, это связано с микроцефалией, отмеченной у детей этой группы.

У детей с ФАС анатомо–функциональные изменения со стороны зрительного анализатора наблюдаются чаще, чем у их здоровых сверстников. «Глазные» проявления ФАС специфичны и характеризуются наличием микрофтальма (у 96% больных), косоглазия (16%), птоза верхнего века (10%), аномалий рефракции, с преобладанием гиперметропии и гиперметропического астигматизма (31%).

Рассмотренные функционально–анатомические нарушения зрительного анализатора служат дополнительным свидетельством наличия у ребенка ФАС и способствуют диагностике этого заболевания. Вместе с тем, в сочетании с соматическими и психомоторными нарушениями, они утяжеляют общее состояние и замедляют развитие детей.

Одной из причин отклонений в статусе ребенка может быть снижение слуха. В связи с тем, что у большинства детей-сирот, попадающих в ДР, уже в первые месяцы жизни отмечается резко выраженная психическая депривация, особое значение приобретает налаживание эмоционального контакта с ребенком. В установке контакта невозможно оценить состояние слуха ребенка, так как в большинстве случаев он просто не дает никаких видимых реакций на звук. Для определения состояния слуха у детей ДР было проведено скрининговое исследование методом отоакустической эмиссии.

В итоге, при проведении скрининга состояния слуха методом отоакустической эмиссии получены значимые результаты, показывающие возможные нарушения нейросенсорных механизмов у детей с ФАС и чФАС (43%), в отличие от контроля, где только 11% детей не прошли тест. Эти ожидаемые результаты дают возможность говорить о комплексном

нарушении нейросенсорного аппарата, как по данным анализа состояния зрения, так и по скринингу слуха у детей с ФАС и чФАС.

В настоящее время существует ряд гипотез, объясняющих механизм развития ФАС. Это, прежде всего как говорилось выше, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая особенность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных (<http://www.cirota.ru/forum/view.php?subj=76940&order=desc>). Дети,

рожденные от пьющих женщин, имеют малую массу при рождении и в дальнейшем отстают в физическом развитии, формируя группу детей с гипотрофией, которая резистентна к проводимой традиционной терапии. В связи с этим представляет большой интерес изучение факторов роста (ФР), которые определяют будущую морфологию (развитие) как плаценты, так и плода. Они способны стимулировать или тормозить рост тканей. Изменение их уровня можно считать одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений как отставание в физическом развитии внутриутробно (ЗВУРП) и в постнатальном периоде; морфологические и клинические признаки недоразвития центральной нервной системы, мозгового и лицевого черепа, зрительного и слухового анализатора, что, как уже говорилось и представлено в наших исследованиях, составляет клиническую основу ФАС. По-нашему мнению, большой интерес представляет трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), оказывающий множественные влияния на большое число типов клеток. Так, TGF- $\beta 1$ участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы. Знание спектра различий этого фактора в исследуемых группах может не только послужить объяснением микросоматических симптомов, но и быть ключом к пониманию ряда звеньев патогенеза ФАС и чФАС.

Все вышесказанное явилось обоснованием выявления возможных различий содержания TGF- β 1 в сыворотке крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и не принимающих спиртные напитки.

В обследовании участвовало 28 беременных женщин, находящихся на лечении в отделении патологии беременных ГДБ № 24 г.Екатеринбурга. Они были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 8 женщин (имеющих в анамнезе указания злоупотребление алкоголем), 2 (контрольную) – 20 пациенток. Определение уровня TGF- β 1 производилось на 11 – 14 недели беременности.

В 1 группе средний возраст женщин составил 33,5 лет. Среди генитальной патологии обращает на себя внимание наличие хронической внутриматочной инфекции, указания на мертворожденных детей у 2-х женщин. Каждая 2-я беременная, помимо употребления алкоголя, являлась никотинзависимой.

Вторая группа была представлена 20-ю женщинами, средний возраст которых составил 31,6 лет. Среди экстрагенитальной патологии обращали на себя внимание, также как и у пациенток 1 группы, наличие хронических соматических заболеваний, у 7 беременных имелись в анамнезе указания на прерывания предыдущих беременностей в ранние сроки. Однако основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий репродуктивного статуса и соматического здоровья.

Напротив, средний показатель TGF- β 1 в 1 группе составил 71,7 нг/мл, во 2-й – 6,6 нг/мл ($t = 2,18$, $p < 0,05$). Референтные значения TGF- β 1 - 0 – 3,46 нг/мл. Логично следовало бы ожидать снижение фактора роста в первой группе, напротив, в результате проведенного исследования мы получили увеличение его в несколько раз, что требует своего объяснения. За исключением алкоголизации, мы имели практически одинаковый спектр патологических воздействий на течение беременности и развитие плода. Все

вышесказанное подвигло нас провести экспериментальную часть работы на здоровых животных. При этом естественно исключались генетическая и экстрагенитальная патология, имевшая место у беременных женщин, бытовые и стрессовые влияния (никотин и т.п.).

Исследования проводились в осеннее-зимний период на 26 крысах стадного разведения линии Вистар в возрасте 1-2 месяцев, массой 280-300г. Животные содержались при комнатной температуре в условиях свободного доступа к пище. Они были разделены на две группы: 1 – основная (13 животных, получавших вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 - контрольная (13 интактных крыс). В результате были также получены статистические значимые различия в значениях TGF- β 1: в опытной группе $M = 187,9$ нг/мл, в контрольной $M = 129,7$ нг/мл, $t = 2,68$, $p < 0,02$. И хотя этот вопрос мало изучен и требует дальнейшего осмысливания, параллелизм показателей фактора роста у беременных женщин и опытных животных позволяет высказаться о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. При этом по данным ряда авторов накопление этого фактора в крови (Bredensen D.E., 1996) может быть связано с блокированием TGF- β 1-рецепторов развивающихся клеток алкоголем, в результате чего нарушается рост и миграция клеток и активизируется апоптоз.

Известно так же TGF- β 1 ингибирует пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты (Ogura Y., Takakura N. Et al., 1996). Поэтому при повышении концентрации данного фактора роста может привести к первичной плацентарной недостаточности и, в свою очередь, к развитию синдрома задержки внутриутробного развития плода (одному из диагностических критериев ФАС). В этом блоке исследований получены четкие данные, что этанол негативно влияет на трофические процессы, сопряженные с фактором роста. Известные свойства этанола менять скорость деления клеток, уменьшает синаптическую плотность в молекулярном слое

коры, индуцирует преждевременную трансформацию радиальной астроглии в астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозге (de La Monte S.M., Wands J.R. et al., 2001).

Важнейшими этапами раннего нейроонтогенеза являются образование в перивентрикулярной зоне путем митоза более сотни миллиардов нейронов из нескольких десятков клеток-прародительниц; миграция молодых нейронов к местам своего назначения; рост аксона к клетке-мишени; рост и ветвление дендритного дерева; завершение синаптогенеза (процесса образования синаптических межклеточных контактов) с последующим отбором наиболее эффективных функциональных связей. На этих этапах происходит интенсивное размножение и дифференцировка клеток глии, которые активно участвуют в регуляции процесса внутриутробного нейроонтогенеза. Вновь образованный молодой нейрон, начиная свою миграцию к месту назначения, обхватывает волокно радиальной глии. Размещение нейронов в коре, нервных ядрах и ганглиях не случайно: за каждым нейроном закреплено строго определенное место; если в результате миграции молодой нейрон ошибочно попадает не на свое, предназначенное именно ему место, то он уничтожается, поскольку при этом возникает угроза создания ложных межнейрональных контактов, отличающихся от генетически запрограммированных. Генетическая программа жестко следит за правильностью формирования межнейрональных контактов и сетей, которые обеспечивают нормативное развитие и функционирование мозга в целом и отдельных его структур и функциональных систем; нейроны, неправильно разместившиеся в мозге, не обеспечившие полноценность своих связей, как в качественном, так и в количественном отношении, незамедлительно уничтожаются во имя сохранения чистоты внутримозговых межнейрональных связей, что подтверждается исследованиями Скворцова И.А., Fatemi S.H. (2007).

Подтверждение этому мы получили и в наших исследованиях на экспериментальных животных. Как говорилось выше, животные были разделены на две группы: 1 – основная (крысы, получавшие вместо воды в течение 1 месяца до беременности и в течение всей беременности 15% раствор спирта), 2 - контрольная (интактные животные). У полученного потомства в возрасте одного месяца для светооптического исследования брали фрагменты головного мозга. Уже визуально у части животных наблюдались пороки развития глаз, ушей, черепа. В 1-ой опытной группе были найдены выраженные изменения: кора имела очаги разрежения нервных клеток, чередовавшихся по выраженности и распространенности. Участки разрежения локализовались (88%, в контрольной группе 43%) преимущественно в средних слоях коры, но встречались единичные зоны разряжения, которые шли через все слои. Были выражены дистрофические изменения нейронов, главным образом, в виде хроматолиза в средних слоях и пикнотических изменений в верхних слоях.

В ядрах гипоталамуса также отмечалось разрежение нервных клеток и их дистрофические изменения (контрольная гр. – 46%, основная – 79%). Преобладал гиперхроматоз и пикнотические изменения, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

В мозжечке документировано истончение извилин. В зернистом слое наблюдались полосы разрежения и резкое уменьшение количества корзинчатых клеток. Сохранные клетки располагались на разных уровнях и неравномерно. В них преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения.

При гистологическом исследовании тканей мозга в контрольной группе животных не удалось отметить каких-либо существенных отклонений от нормы. В коре была сохранена четкая стратификация нервных клеток, отмечался легкий периваскулярный отек в виде непостоянного расширения пространства Вирхова-Роден-Снесарева. Это явление, по-видимому, следует

рассматривать как результат острой гипоксии, связанной с эфтаназией животных. В ядрах гипоталамической области нервные клетки располагались равномерно, в их цитоплазме можно было увидеть светлые секреторные гранулы, свидетельствующие о сохранности нейрокринии. В коре мозжечка зернистый слой был хорошо выражен, корзинчатые нейроны (клетки Пуркинье) располагались на одном уровне по границе зернистого слоя и белого вещества. Они имели округлые очертания цитоплазмы, четко выраженное ядро и ядрышко.

Также при электронной микроскопии головного мозга в контрольном материале в коре наблюдались светлые и темные нейроны с хорошо выраженным гранулярным эндоплазматическим ретикуломом и соответствующими изменениями ядерного хроматина и цитоплазматического матрикса, что отражало варианты физиологической нормы.

В головном мозге подопытных животных наряду с вышеописанными нервными клетками выявлялись нейроны с повышенной электроплотной цитоплазмой, гомогенизированным ядерным хроматином, нечеткими границами цитоплазмы и редуцированной системой эндоплазматического ретикулома в виде мелких, неравномерно расположенных цистерн.

В белом веществе отмечалось значительное расширение глиальных островков как свидетельство более выраженного отека. В гипоталамической области наблюдалась распространенная вакуолизация цитоплазмы и повышенная осмиофилия цитоплазматического матрикса нейрокринных клеток.

Проведенное электромикроскопическое исследование фрагментов мозговой ткани показало, что максимум изменений отмечается в гипоталамической области, с чем, вероятно, следует связать значительное отставание в физическом развитии крысиного потомства, поскольку эта

область является высшим подкорковым центром, регулирующим вегетативные функции организма.

Таким образом, в опытной группе животных отмечались выраженные морфологические изменения в виде нарушения распределения и дистрофических явлений в нервных клетках различных функциональных структур головного мозга, что отражает результат воздействия на организм хронической алкогольной интоксикации. Эти изменения коррелируют с изменениями у ребенка (Акт судебно-медицинского исследования № 5479 от 19.09.2011г).

При гистологическом исследовании печени животных в контрольной группе строение тканей соответствовало гистологической норме. В опытной – балочное строение печени очагово нарушено за счет фокальных нарезов гепатоцитов без клеточной реакции; имеет место умеренный склероз стромы порталных трактов без воспалительной клеточной реакции; выраженный перидуктальный фиброз; анизонуклеоз в гепатоцитах; редкое обеднение цитоплазмы гепатоцитов гликогеном, нарушение «зональности», его накопления. Отмечается увеличение содержания клеток Купфера по сравнению с контрольной группой (на 100 гепатоцитов содержание клеток Купфера возросло в 2 раза).

При гистологическом исследовании почек животных в контрольной группе строение почечной ткани соответствует гистологической норме в этот возрастной период. В опытной – отмечается некоторое истончение (уменьшение толщины) коркового слоя почек, в 2-х наблюдениях имеет место неравномерное распределение клубочков в корковом слое («густо – пусто»), что укладывается в понятие «дисплазия почечной ткани»; клубочки имеют эмбриональный вид, что соответствует возрастной норме; в эпителии извитых канальцев – очаговое разрушение Шик-позитивной апикальной каймы и дистрофические изменения в эпителиоцитах.

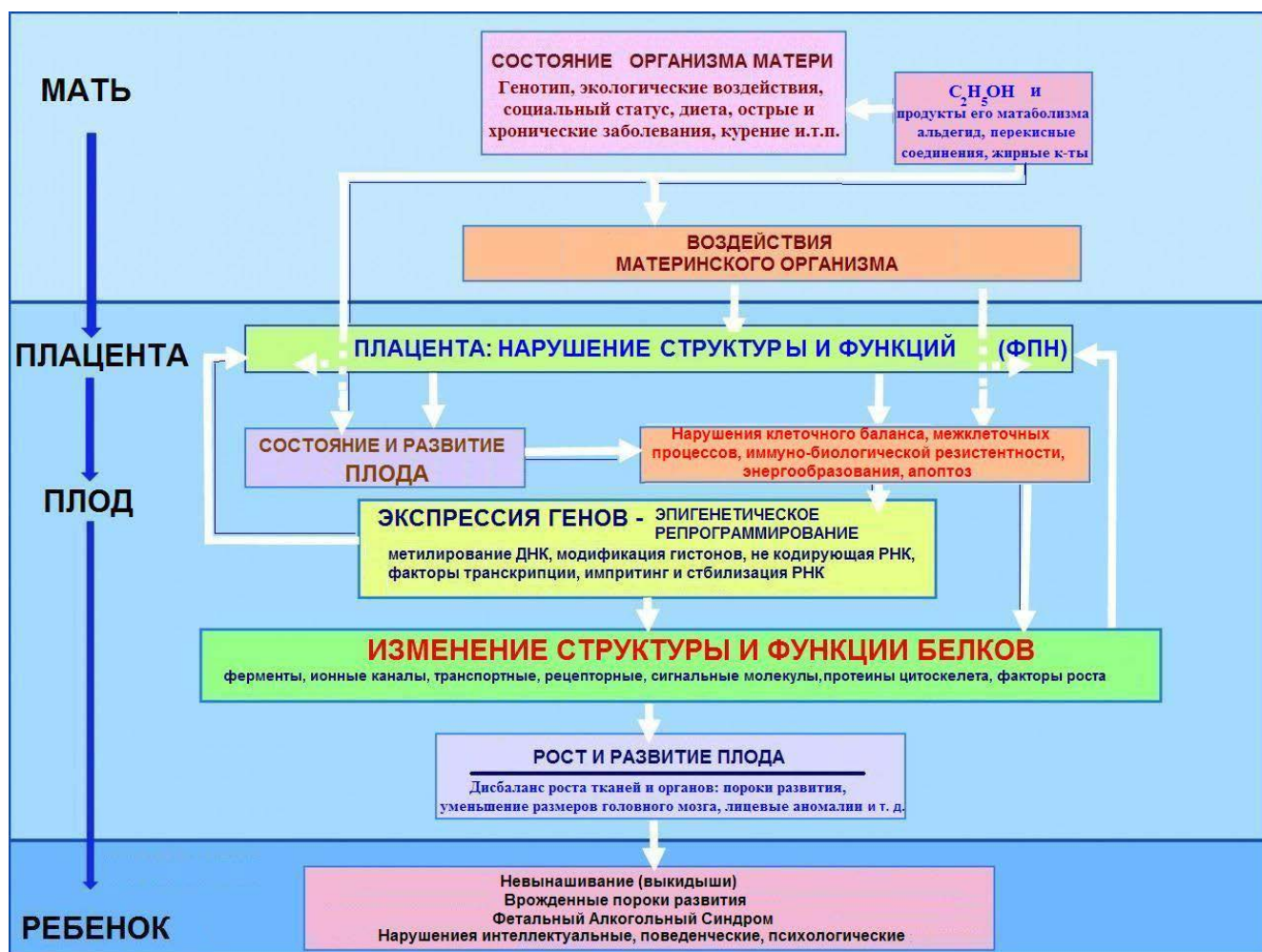
Последним блоком – демонстрацией морфологических изменений, индуцированных воздействием этанола в эксперименте и послужившим базой для экстраполяции с клиническими данными исследования, заканчивается изучение связей симптоматики с функциональными и морфологическими поломками в органах и тканях у больных с ФАС, с изменениями гуморального порядка (роль TGF- β 1) факторов роста. В результате получены четкие доказательства негативного влияния этанола на развитие клеток, тканей и в целом на организм. При этом существует ошромный спектр различий с группами сравнений. Так очерчивается ареал глубоких патогенетических поломок, что прогностически крайне важно при неизученных и крайне недостаточных методах терапии, абилитации и реабилитации.

Полученные результаты исследований, представленные в главах 3, 4, 5 позволяют нам схематизировать развитие патологического процесса (ФАС у детей). Схема патогенеза данной эмбриофетопатии представлена на рис. 5.10. Она, несмотря на нозологическую моновариантность развития ФАС, иллюстрирует, что в патогенезе можно выделить несколько ключевых звеньев, которые определяют соответствующие этапы развития заболевания, а также исходы.

Первый шаг не требует конкретизации, он очевиден. Это – употребление алкоголя беременной женщиной. Следующим шагом в развитии эндогенных отклонений является образование концентраций токсических метаболитов. В связи, с чем логичным и целесообразным представляется выделение преморбидного (фонового) этапа. На этом этапе действие разнообразных метаболитов экзогенного этанола, образующихся в результате реакций биотрансформации (перекисного окисления, эстерификации и т.п.) может спровоцировать нарушение гомеостаза. В такой ситуации патогены способны, преодолевая защитные рубежи устойчивости клеточных мембран, цитоплазмы воздействовать на ядерный аппарат клеток, транслоцироваться

за пределы первичных контактных тканей с алкоголем у беременной женщины по всему организму, включая плаценту и плод. При этом, во время этапа транслокации становятся возможными к реализации эпигенетические процессы (например, метилирование ДНК), сохраняющие свой потенциал на следующем потомстве.

Рисунок 5.10. Гипотетическая схема патогенеза ФАС
(с учетом литературных данных и собственных исследований)



В пользу эпигенетических процессов говорят и наши исследования точечных мутаций в геноме детей ДР (мутаций генов алкогольного

цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADN1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2) с целью определения врожденной недостаточности ферментов, отвечающих за распад алкоголя. Было обследовано 20 детей, из которых у 10 был диагностирован ФАС и 10 нормально развивающихся детей (контрольной группы). Мутаций обнаружено не было.

С клинической точки зрения какой-либо специфической симптоматики «этанолового» протекания беременности нет и преморбидный этап, и этап транслокации являются как бы «немыми», не считая общесоматического и социального статуса пьющей женщины. Однако по минованию эмбрионального периода обнаруживаются различные признаки ФПН, базирующиеся на деструктивно-пролиферативных изменениях плаценты.

В итоге можно иметь невынашиваемость (выкидыши), ФАС, ВПР, отклонения в деятельности ЦНС (интеллектуальные нарушения, гипермоторность, сенсорные расстройства и т.п.).

Данная схема, безусловно, носит элементы условности, так как неясны вопросы дозы и длительности, индивидуальной переносимости, зависящей от типа АДГ, питания женщины, возраста и др., но вектор направленности основных патогенетических механизмов укладывается в ложе известных исследователям симптомов, морфологических, биохимических реакций, а также последних разработок, сопряженных с эпигенетическими воззрениями.

Приведенные в предыдущих главах данные свидетельствуют о том, что статическая энцефалопатия (СЭ), как ведущий, первичный порок, вызванная алкоголем внутриутробно, означает, что нарушения носят постоянный характер и в работе мозга маловероятно улучшение или ухудшение. Поэтому пока не существует никаких методов исправить полученные врожденные

церебральные повреждения. Поэтому же не представляется возможным говорить о реабилитации. Скорее речь должна идти об абилитации.

Абилитация - процесс обретения функции, которой ранее не существовало, и происходит на фоне патологического отклонения от физиологических норм развития ЦНС. Это предусматривает лечебно-педагогическую коррекцию двигательной, психологической и речевой сферы детей раннего возраста. Реабилитация предусматривает такие мероприятия в отношении детей старшего возраста и взрослых, при наличии у них социального и жизненного опыта. Процессы, которые требуют абилитации, и которые реабилитацией не полностью уточнены.

Наиболее проблематичными в плане терапевтических подходов являются ликвидация ЗВУР, фациальных отклонений, снижения темпов весоростовых показателей, изменений со стороны ЦНС. Как показывают наши данные, у детей с ФАС, при обычно режиме содержания в ДР, нормализации важнейших антропометрических показателей не происходит, в отличие от детей без явлений внутриутробного алкогольного воздействия. Группа детей с вышеописанными морфофункциональными характеристиками требует специального подхода в организации лечебно-диагностического комплекса. Мы считаем, что нарушение роста и развития у детей-сирот, находящихся в группе риска по возможному внутриутробному воздействию алкоголя, сходна по своему проявлению с хронической белково-энергетической недостаточностью. Сопротивление действию трансформирующего фактора роста (TGF- β) возможно через ряд аутокринных и паракринных эффектов, возникающих при эпигенетическом репрограммировании соматических клеток организма.

Как показывают наши данные, у детей с ФАС, при традиционных подходах в лечении гипотрофии, нормализации важнейших антропометрических показателей не происходит, в отличие от детей без явлений внутриутробного алкогольного воздействия. Некоторыми авторами

(Легонькова С.В., 2007; Попова-Латкина Н.В., 1962) отмечается, что нарушение роста и развития у детей-сирот, находящихся в группе риска по возможному внутриутробному воздействию алкоголя, сходны по своему проявлению с хронической белково-энергетической недостаточностью. Сопротивление действию трансформирующего фактора роста (TGF- β) возможно через ряд аутокринных и паракринных эффектов, возникающих при эпигенетическом репрограммировании соматических клеток организма.

Следует констатировать, что не смотря на то, что все дети ДР прошли через стационарный этап лечения с диагнозом «ППЦНС» и получали, как правило терапию, улучшающую метаболизм в ЦНС (пирацетам, пантогам и т.п.), это также не имело значимого эффекта на становление нервно-психического развития детей с ФАС о чем свидетельствует наши данные.

Положительные результаты в абилитационном плане были получены в отношении эмоциональной, речевой сферы и общей моторики при использовании транскраниальной микрополяризации головного мозга (ТКМП) и сернойной комнаты. Из целого ряда возможных терапевтических воздействий наше внимание привлек этот метод, как неинвазивный, простой, малозатратный и фактически не имеющий противопоказаний. Термин "микрополяризация", впервые предложенный в лаборатории Н.П. Бехтеровой, объединяет в себе параметры постоянного тока, используемых для проведения процедур ТКМП и ТВМП (микротоки), и механизм действия микротока, приложенного к нервной ткани (поляризация клеточной и синоптической мембраны). Микрополяризация может использоваться как самостоятельный лечебный метод и как оптимизирующий прием в комплексном лечении различных заболеваний ЦНС у детей и взрослых любого возраста.

Дети были разделены на 3 группы по отношению к проведению процедуры ТКМП: 1-я гр. ФАС+ТКМП – 13 детей (опыт); 2-я гр. ФАС без ТКМП - 9 детей (контроль); 3-я гр. неФАС + ТКМП (группа сравнения) – 10

детей. Для контроля эффективности проведенного курса ТКМП осуществлялась оценка динамики психомоторного развития детей с использованием Денвер II скрининг-теста (Frankenburg WK. 1992), до начала и спустя месяц после окончания терапевтического воздействия. Для контроля состояния сна заполнялся «Журнал состояния сна», данные из которого обработаны с помощью «Краткой анкеты – опросника для скрининга проблем сна у детей раннего возраста», где учтены время общего дневного сна и время ночного бодрствования.

Как было показано ранее, задержку психомоторного развития среди детей-сирот, находящихся в ДР, в выраженной форме имели 46% из обследованных, умеренное отставание - 43,5% и только у 10,5% психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Мы не получили эффекта от метода ТКМП в 1-й группе, что сравнимо с данными 2-й группы, где ТКМП не проводилась. Нами не зафиксированы сколько-нибудь существенные сдвиги в их общем состоянии. Это, по-видимому, связано с развитием СЭ в результате тератогенного действия алкоголя на ЦНС и, как результат, ее низкой нейропластичностью. В свою очередь, в 3-й группе (неФАС + ТКМП) отмечается положительная динамика, как в улучшении психофизического развития, так и в навыках ухода за собой. Особенно это заметно в развитии речевых навыков, когда ребенок в течение месяца наблюдения осваивал и расширял словарный запас. Это согласуется с литературными данными где, по экспертной оценке, получены аналогичные результаты ТКМП у детей с гипоксико-ишемической энцефалопатией. Данная патология ЦНС, чаще всего, не носит системного характера и сохраняет нейропротективность, нейропластичность и нейротрофичность, что способствует в дальнейшем функциональному восстановлению ЦНС. При СЭ такие механизмы отсутствуют.

Также после процедуры ТКМП мы решили провести оценку продолжительности и качества сна у детей с ФАС.

При проведении исследования дети находились в рамках распорядка дня Дома ребенка, где предусмотрен один дневной (с 14.00 до 16.00) и ночной сон (с 22.00 до 8.00). По данным «Журнала состояния сна» дневной сон в 3 группе (неФАС + ТКМП) до проведения процедуры ТКМП составил в среднем 1 час 21 мин., при максимальной возможности согласно режиму – 2 часа. В 1-й группе (ФАС+ТКМП) и 2-й (ФАС без ТКМП) дневной сон составил в среднем значения 21 мин. и 22,8 мин. соответственно. После проведения процедуры ТКМП можно отметить достоверное увеличение времени дневного сна в опытной гр. до 64 мин. Этот эффект сохранился в течении месяца последующего наблюдения. Время ночного бодрствования в 1-й гр. статистически достоверно уменьшилось, как и в других группах, но с меньшей достоверностью.

Таким образом, проведение процедура ТКМП по стандартной методике у детей-сирот в Доме ребенка, как при наличии у них ФАС, так и в группе контроля, имеет положительные результаты и может быть применена в общем комплексе терапевтических воздействий. Негативных эффектов и осложнений в исследовании не отмечено.

На основании проведенных нами исследований можно констатировать, что применение метода ТКМП у детей без признаков внутриутробного воздействия алкоголя позволяет улучшить показатели динамики их психофизического развития в отличие от детей со СЭ, которая является результатом нарушения процессов нейропластичности головного мозга под воздействием алкоголя. Метод ТКМП у детей с ФАС имеет синхронизирующий эффект на механизмы нейроэндокринной регуляции циркадной активности мозга, что приводит к нормализации измененного цикла «сон-бодрствование».

Нарушения зрения или слуха, а также воспитание в условиях искусственно обедненной среды (отсутствие новых и разнообразных зрительных и слуховых стимулов в сочетании с дефицитом общения со

взрослыми) отрицательно сказываются на психическом развитии ребенка. С целью коррекции нервно-психического развития (тонкой моторики, общей моторики, речевого развития и т.п.) проводились занятия в «сенсорной комнате». Так как ассоциация речеслухового, двигательного, тактильного, эмоционального и творческого образов способствует тому, что по проводящим путям ЦНС устремляется поток импульсов в кору головного мозга, вызывая тотальную активизацию всех ее зон. Это способствует расширению компенсаторных возможностей органически пораженного мозга. Нами отмечена хорошая реакция пациентов на комплекс процедур и положительные сдвиги в становлении общей моторики и речи.

Педагогическая абилитация таких детей играет решающую роль в их психофизическом развитии, личностном становлении и в обеспечении жизнедеятельности в целом, хотя это относится к более старшим возрастным группам.

Если отклонения со стороны ЦНС корригируются только в абилитационном плане, то имеется ряд состояний, ассоциированных с ФАС (пороки сердца, органов зрения, слуха, почек и т.д.), которые подлежат реабилитационным воздействиям по рекомендациям профильных специалистов. Среди наблюдаемых нами детей оперативное лечение было использовано у 13 (спинномозговые грыжи, врожденные пороки сердца, дизэмбриогенез почек).

Таким образом, приходится констатировать тот факт, что в настоящее время наилучшим эффектом обладают мероприятия по профилактике развития ФАС, не требующие больших материальных затрат.

Важным является и вопрос комиссионной оценки состояния здоровья ребенка и информирование родителей при усыновлении подобных детей.

ФАС и чФАС до настоящего времени для многих остаются непознанными болезнями, хотя жизнь, общество интуитивно формирует медикосоциальный

заказ и изучение этой патологии. Как показали исследования вопроса патогенеза, диагностики и коррекции исключительно трудоемки. Однако вознаграждение от знакомства медицинской общественности и населения (особенно женщин) может быть 100% профилактика – воздержание от приема алкоголя!

ВЫВОДЫ

1. Использование программы комплексного обследования детей раннего возраста с включением критериев ИОМ (Институт медицины США, 2005) позволило выявить распространенность ФАС среди детей УИТ 139 на 1000 и в общей популяции – 18-19 на 1000 (дети ДДУ).
2. Применение дополнительных оценочных тестов психофизического развития, характеристик сенсорного аппарата, а также определение повышенной концентрации TGF- β 1 расширяет возможности диагностики фетального алкогольного синдрома.
3. Дети, подвергшиеся влиянию алкоголя по сумме анамнестических, клинических и лабораторных данных могут быть определены как отдельные клинические формы: ФАС – дефицит массы и роста ниже 10-й процентиля, наличие морфологических особенностей лица (короткие глазные щели, уплощенный фильтр верхней губы, узкая верхняя губа) и отклонений со стороны ЦНС (наличие структурных, неврологических и функциональных отклонений); чФАС – наличие неполного вышеперечисленного комплекса диагностических критериев с подтверждением алкоголизации матери.
4. Повышение концентрации TGF- β 1 у женщин (медиана – 71,7нг/мл), регулярно принимавших алкоголь во время беременности, подобная

тенденция у детей с ФАС (медиана 71,2 нг/мл), а также данные эксперимента (медиана – 187,9 нг/мл) позволяют высказаться о имеющемся блоке рецепторов к фактору роста, связанном с действием этанола. Это объясняет наличие клинических проявлений, свойственных новорожденным с ФАС: задержку внутриутробного развития, дисморфизм развития черепа, необратимые изменения со стороны ЦНС.

5. Доказано тератогенное действие алкоголя в эксперименте, выражающееся в разряжении нервных клеток (в опытной группе – 88%, в контрольной – 43%), их дистрофических изменениях в виде пикнотических нарушений и хроматолиза в коре, гипоталамусе и мозжечке, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул. Балочное строение печени очагово нарушено; имеет место умеренный склероз стромы портальных трактов без воспалительной клеточной реакции; выраженный перидуктальный фиброз. В почках – нарушение дифференцировки тканей по клубочковому типу.
6. Проведенные исследования позволяют считать изменения в организме больных эпигенетического характера, а изменение концентраций факторов роста одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений патологии как общая задержка нервно-психического развития (социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь) у 90,5% детей с ФАС.
7. Полученные результаты позволили схематизировать развитие патологического процесса (ФАС) и представить в виде концепции. Многокомпонентность звеньев патогенеза, во многом распределенных по времени (преконцептуальный, внутриутробный, неонатальный и постнатальный периоды), определяет терапевтическую рефрактерность

имеющихся отклонений, и заставляют формировать комплексную стратегию абилитации и коррекции тератогенных эффектов алкоголя.

8. Обоснована необходимость создания регистра пациентов с ФАС, что позволит врачам-педиатрам, неврологам и др. специалистам дифференцировать диспансерное наблюдение и расширить схемы абилитации и реабилитации, включая процессы педагогического воздействия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие высокой распространенности последствий (в ДР 139 на 1000, в ДДУ – 18-19 на 1000) внутриутробного воздействия алкоголя на плод, как среди детей - воспитанников ДР, так и в общей популяции, диктует необходимость использования скрининга в ранней диагностике ФАС, чФАС с использованием дополненной и модифицированной тест-системы ИОМ (США) для дифференцированного лечения, реабилитации со стороны медицинских работников и индивидуального психолого-педагогического подхода к этой группе детей со стороны дефектологов, педагогов, логопедов и психологов.

2. Учитывая возможность полнообъемной профилактики таких состояний, как ФАС, необходимо расширение информированности женщин-матерей о пагубном воздействии алкоголя и других тератогенных веществ на плод. С этой целью необходимо использовать трибуны школы будущих родителей, центры планирования семьи, кабинеты здорового ребенка детских поликлиник, печать и тиражирование санитарно-просветительских изданий.

3. Включить в программы обучения врачей ФПК и ПП разделы, сопряженные с диагностикой ФАСН и подходами к абилитационно-реабилитационным мероприятиям.

4. Объединение усилий муниципального управления и медицинских, социальных работников, педагогов и психологов, дефектологов в информированности населения о вредном воздействии алкоголя и других наркотических веществ на будущего ребенка позволит сократить, как количество врожденных пороков, вызывающих инвалидизацию, так и помочь в социальной реабилитации людей, подвергнутых внутриутробно воздействию тератогенных веществ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии.-М.: медицина, 1973.- 248с.
2. Альбицкий В.Ю., Зелинский Д.И., Терлецкая Р.Н. Заболеваемость детей и инвалидов// Российский педиатрический журнал.-2008-№ 1-с. 32-34.
3. Альбицкий В. Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Заболеваемость детей и инвалидность// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 1. — С. 32-35.
4. Альтшулер В. Б. Дифференцированное применение средств подавления патологического влечения к алкоголю. // Вопр. наркологии. – 2008. - № 3. – С. 59-67.
5. Андреев Е. М. Злоупотребление алкоголем и преждевременная смертность в России на примере Ижевска // Наркология. – 2008. - № 7. – С. 38-52.
6. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития.-М.: Наука, 1982.-с. 48-50.
7. Ахмадеева Э.Н., Алехин Е.К., Хуссамова. Алкогольный синдром плода. Кафедра фармакологии БГМУ.
8. Ашмарин И.П. Алкогольдегидрогеназа млекопитающих – объект молекулярной медицины// Успехи биол.хим.-2003.-Т.43.-с.3-18.
9. Ахмадеева Э.Н. Алкогольный синдром плода: обзор// Здравоохранение Башкортостана.-1997.-№ 6.-С. 46–51.
<http://www.cirota.ru/forum/view.php?subj=76940&order=desc>.
10. Барашнев Ю.И. Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (Путеводитель по клинической генетике) // – М.: Триада-Х, 2004. – 560 с.
11. Басманова Е. Д., Перевощикова Н.К. Возможности реабилитации детей с нейроэндокринной задержкой роста в образовательных учреждениях интернатного типа. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2009 - №1 (36). – С. 18-23.
12. Басманова Е. Д. Особенности физического развития детей в школах разного типа// Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 53-56.
13. Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Алексеева М.Л. и др. Информативность скрининговых программ в диагностике патологии плода //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 29-33.
14. Башкирский гос. мед. Университет – кафедра фармакологии – <http://www.rbt1.ru/http://humbio.ru/>.
15. Беркинблит М.Б., Божкова В.П., Бойцова Л.Ю. и др. Высокопроницаемые контактные мембраны.- М.: Наука, 1981.-466 с.

16. Бехтель Э. Донозологические формы злоупотребления алкоголем. М.: Медицина, 1986.
17. Болотников И.Ю., Курьянова Н.Н., Сердюков А.Г. Медико-социальное исследование состояния здоровья подростков, оставшихся без попечения родителей // М.: Акад. естествознания, 2007. – 131 с.
18. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации// Детская больница. – 2003. – №1. – С.7-14.
19. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Ботиненко Е.Ю., Калмансон М.Л. Острые отравления алкоголем и его суррогатами: пособие для врачей.- СПб: Изд-во «Лань», 2000, 112с.
20. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л., Васильев С.А. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение). – СПб: ИИЦ «Балтика», 2003, 48с.
21. Бочков Н.П., Субботина Т.И., Яковлев В.В. и др. Оценка числа врожденных морфогенетических вариантов у детей в городах с разной степенью химического и радиационного загрязнения // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1994. – №1. – С.33-34.
22. Бржевский В.В., Гуммель К.К., Игге Я. Некоторые характеристики зрительного анализатора у детей с фетальным алкогольным синдромом // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 25.
23. Булатов А.Ю., Храмов И.С. Основные тенденции общей заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами среди взрослого населения в Российской Федерации и ее субъектах в 2001-2006 гг.// Вестн. Всерос. общества специалистов по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 4. – С. 112-114.
24. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме/ Педиатрия, т. 87, № 2, с. 12-18.
25. Бытовые факторы риска недонашивания беременности. http://hospital.playland.ru/article9_article_80_1.phtml.
26. Бубнов А.В. Морфо-функциональная диагностика последствий внутриутробного алкогольного воздействия у детей раннего возраста, Автореферат канд. диссертации, Екате-г, 2010.
27. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Аванесян Н.С. и др. Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников. Пробл репрод 1998; 4: 3: 17–25.
28. Бурлев В.А. Свободнорадикальное окисление в системе мать–плацента–плод при акушерской патологии: Дис. д-ра. мед. наук. М., 1992.
29. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология./ [Текст] // – СПб: Фолиант, 2003. – 320 с.

- 30.Величковский Б.Т. Здоровье человека и окружающая среда: учебное пособие, изд-во Новая школа, 1997, 236 с.
- 31.Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Балева Л.С. и др. Клинико-генетическое состояние здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – №3. – С.115-120.
- 32.Василенко Л.В. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 26-29.
- 33.Величковский Б.Т. Здоровье человека и окружающая среда: учебное пособие, изд-во Новая школа, 1997, 236 с.
- 34.Вокруг российской водочной истории.
<http://www.rbc.ru/reviews/drink/261204/2sub1.shtml>.
- 35.Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения / Н.Н.Володин // Педиатрия. – 2004. – №5. – С.18-23.
- 36.Воробьева О.В., Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение // Consilium medicum. - 2007. - Том 9. N 2. - С. 144-146.
- 37.Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины, под редакцией В.С. Баранова, С-Пб, 2009, 527 с.
- 38.Герасименко Н.Ф. Наркомания, алкоголизм, СПИД – угроза будущему России. Научный журнал «Управление здравоохранением.
http://www.narkotiki.ru/minzdrav_5670o.html.
- 39.Головко Н.Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохром Р-450 / Совр. пробл. токсикол. – 2001.- № 3, с. 17-23.
- 40.Голубковский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий, М.; СПб., 2000.
- 41.Горн М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.Л. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс// СПб, 2000.- 320с.
- 42.Гришин М.Э., Хакуринова Г.А. Социально-гигиеническая характеристика инвалидности и алкогольная ситуация у инвалидов вследствие бытовых травм // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 46-48.
- 43.Гунько А.А. Москаленко В.Д. - Мужья больных алкоголизмом женщин: опыт изучения психопатологии.// Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С.Корсакова – 1993 - т.93-№3-4-с.162-163.
- 44.Дементьева Г.М. Задержка внутриутробного развития новорожденных// Всероссийский конгресс педиатров, 2-й- Материалы. М., - 2003.- С. 172-177.
- 45.Добровольский, Г. А. Андреева Г. Ф. Причина уродств - алкоголь. СМИ, 1992.

46. Дудко Т.Н. Реабилитация наркологических больных (реабилитология и реабилитационные концепции) // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2007. - Том 9. N 1. - С. 26-31.
47. Духовникова Л.М., Крышова Н.А. Опыт изучения частоты мелких диспластических и невропатических признаков в населении // Неврология и генетика. – М.-Л.: ВИЭМ, 1936. – С.41-54.
48. Евланова В. Родной казенный дом: так могут сказать об этом учреждении его воспитанники // Медицинская газета. — 2008. — 15 февраля (N 11). — С. 9.
49. Егоров А., Шайдукова Л. «Современные особенности алкоголизма у женщин: возрастной аспект. <http://www.narcom.ru/cabinet/online/84.html>.
50. Епистратова Т.В., Соловьев А.Г., Сидоров П.И. Алгоритм диагностики эпилептического синдрома алкогольного генеза// Наркология. - 2008. - № 7. - С. 53-56.
51. Ермакова Е.А. Алкогольная ситуация у инвалидов вследствие туберкулеза // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 90-91.
52. Жук И.А., Карякина Е.В. Общая патология и тератология. М.: Академия, 2003. – 176 с.
53. Заболай-Чекме Е. - Женщины и алкоголизм.//Здоровье мира. – 1981 - №8-с.69.
54. Заболеваемость населения России алкоголизмом и смертность от болезней системы кровообращения и других причин смерти / В. А. Люсов и др. // Рос. кардиологич. журн. – 2008. - № 4. – С. 79-92.
55. Захаров М.Г. Алкоголизм и паранойяльность: передающийся через поколения коморбидный аспект деструкции социального. <http://www.medpsy.ru/>.
56. Зелинская Д.И. Детская инвалидность, как проблема здравоохранения // Здравоохранение Российской Федерации. — 2008. — N 2. — С. 23-26.
57. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца – СПб.: Политекс, 1998. – 94 с.
58. Зупанец И.А., бездетко Н.В., Деримедведь Л.В. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине. Журнал «Провизор», вып. № 4, 2003. http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N4/art_27.htm.
59. Илюхина В.А., Заболотских И.Б. Энергодефицитные состояния здорового и больного мозга.-СПб, 1993, 192с.
60. «История употребления и злоупотребления алкоголя (Международный институт здоровья «Салюс» В.) <http://aadubna.narod.ru/staty/isal.htm>.
61. Кабак С.Л. Эмбриональное развитие и возрастные особенности строения опорно-двигательного аппарата. – Минск, 1988. – 15 с.

62. Киренская-Берус А.В., Ларькина Е.Г., Кондрашин И.Ю. и др. Нейрофизиологическое исследование полушарной организации спектра ЭЭГ при психическом инфантилизме у подростков// Физиология человека 200.1- С.27 - С. 44-50.
63. Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений. Сб. статей научной конференции, посвященной 10-летию кафедры токсикологии и СМП, Екатеринбург, 2005, 120с.
64. Козлова С.И. Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
65. Колесников С.И., Семенюк А.В., Грачев С.В. Импринтинг действия токсикантов в эмбриогенезе. М, изд-во МИА, 1999, 262с.
66. Коновалова В.В., Куприянова Т.А., Маринчева Г.С. Фетальный алкогольный синдром у детей школьного возраста// Дефектология.- 2009. - № 4. - С. 38-44.
67. Кошкина Е.А., Гуртовенко В.М., Паронян И.Д., Шмота А.З. Последствия потребления алкоголя для женщин, подростков, детей и семей. Русский народный сервер против наркотиков: NarCom.ru.
68. Кошкин И.В. Женский алкоголизм – фактор демографического и социального неблагополучия. Материалы II Междисциплинарной конференции «Здоровая женщина – Здоровый новорожденный», с.39-40.
69. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Методы оценки показателей физического развития детей при популяционных исследованиях// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 2. — С. 47-49.
70. Лазуренко С.Б. Начальный этап коррекционно-педагогической помощи детям младенческого и раннего возраста с отклонениями в развитии// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 54-55.
71. Лазуренко С.Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных детей, приводящих к инвалидизации, и их отдаленные последствия // Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 49-52.
72. Лазюк Г.И., Малышева Л.И., Сурова О.В. и др. Тератология человека. М; Медицина, 1991. – 320 с. Малышева Л.И. Малые аномалии развития сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей// Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – №2. – С.24-26.
73. Легонькова С.В., Пальчик А.Б. Клинико-функциональная характеристика фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста// Вестник РГМУ.-2007- №1 (60).- С.17-21.
74. Ливанов Г.А. и соавт. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений алкоголем и его суррогатами // Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации. — М., 2000. — С. 62—106.

- 75.Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Медико- демографические показатели и их тенденции в России и некоторых странах мира//Бюл. Национ. науч. иссл. Ин-та обществ. здоровья. – 2005. – Вып. 7. – С. 15-18.
- 76.Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Ефремов А.В. Оценка фенотипических и психолого-педагогических характеристик детей в контексте последствий алкогольных эффектов плода, Уральский мед.журнал, 2008, № 5 (45), с. 67-69.
- 77.Малахова Ж.Л., Шилко В.И., Бубнов А.А. Поражение головного мозга при фетальном алкогольном синдроме, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2010, т. 148, № 7, с. 100-104.
- 78.Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Шукшина Л. А. Опыт применения транскраниальной микрополяризации головного мозга у детей раннего возраста с фетальным алкогольным синдромом, Уральский мед. журнал, № 4 (82).
- 79.Маринчева Г.С., Рали Е., Коновалова В.В. и др. Фетальный алкогольный синдром в различных контингентах детей и подростков // Социальная и клиническая психиатрия. — 2003. — № 3. — С. 17 – 22.
- 80.Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю. Спирты, серия «Токсикологическая химия», СПб, 2004, 111с.
- 81.Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Ивницкий Ю.Ю. Токсикология спиртов: Учебное пособие.-СПб: изд-во «Лань», 2001, 120с.
- 82.Мартынова А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др.Врожденные дисплазии соединительной ткани// Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 1998. – №2. – С.47-54.
- 83.Мастюкова Е.М. Ребенок с отклонениями в развитии. - М.: Медицина, 1992, 95 с.
- 84.Мастюкова Е.М. Профилактика и коррекция нарушений психического развития детей при семейном алкоголизме. Пособие для психологов и педагогов. М: Владос, 115 с.
- 85.Медикл-социальные проблемы современного сиротства /под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, Т.А. Гасиловской. – М.: Литера, 2007. – 200 с.
- 86.Методы диагностики алкогольной зависимости/ В. В. Востриков и др. // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2008. – вып. № 4. – С. 26-52.
- 87.Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя. Федеральное государственное учреждение Национальный Научный Центр наркологии Росздрава.
<http://www.nncn.ru/index.php?id=30>.
- 88.Мирошниченко Л.Д., Пелипас В.Е. Наркологический словарь. Ч. 1. Алкоголизм. — М., 2001. — 192 с.;
- 89.Мозг и алкоголь. Под ред. Л.Г.Воронина. М., Наука,1984.

90. Нагаева Е.В. Внутриутробная задержка роста.// Педиатрия, 2009, том 88, № 5, с. 140-146.
91. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. — М.: Книжный дом «Интерком», 2009. — 320 с.
92. Новиков П.В. Нарушение роста и развития детей с позиций современной генетики// Рос. Вестн. Перинатол. и педиат. — 2002- № 2.- С. 18-22.
93. Нужный В.П., Савчук С.А. Алкогольная смертность и токсичность алкогольных напитков// Партнеры и конкуренты. Лабротариум. 2005, № 5-7.
94. Неблагоприятные эффекты злоупотребления алкоголем со стороны соматической сферы. Advances In Psychiatric Treatment 2008; 14: 139–151.
95. Онищенко Г.Г. Окружающая среда и состояние здоровья населения Российской Федерации// Здравоохранение Рос. Федерации. — 2003. — №1. — С.8-11.
96. Орлова О.А. Алкоголь и дети// Здоровье Вологодчины, № 5-6, май 2001г.
97. Особенности физического и нервно_психического развития детей дошкольного возраста, воспитывающихся в детских домах/ О.М. Филькина, Е.Л. Витрук, Т.Г Шанина и др. //Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Матер. VI конгр. — М., 2005. — С. 234.
98. Острые отравления спиртами. Методическое письмо, под редак. Проф. В.Г. Сенцова, Екатеринбург, 2004, 34с.
99. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С., Гасимова З.М. Острые химические отравления как один из ведущих факторов заболеваемости населения Российской Федерации // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. — М., 2003. — С. 393-394.
100. Павлыгина Р.В. Электроэнцефалограмма и постоянный потенциал //Журн. высш. нервн. деят. — 1967. - Т.17, №4. - С.689- 696.
101. Пагубное влияние алкоголя на репродукцию. <http://www.rod.ru/9months/alko.html> пагубное.
102. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных// М. Изд-во «МЕДпрессинформ» - 2009. - С. 12-56
103. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации// СПб.- 2006.- С . 1-24
104. Пащенко С.З. Об алкогольных эмбриопатиях // Педиатрия -1980.- №12.- С. 47-49.

105. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Разыграев И.И. Клиническое применение метода анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга// Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине- 1996.-с. 37-40ю
106. Попов И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование): Монография. – СПб: Виконт, 2004. – 165 с.
107. Попов И.В. Хацкель С.Б. Методология исследования фенотипа детей // Тез. XIV съезда психиатров России. – М., 2005. – С.217.
108. Попова-Латкина Н.В. К вопросу о развитии вариантов, аномалий и уродств в эмбриональном периоде у человека и некоторых причинах их возникновения// Тез. докл. симпоз. Всесоюз. об-ва анатомов, гистологов и эмбриологов. – М., 1962. – С.26-27.
109. Проблемы охраны здоровья детского населения России/ А. И. Потапов и др.// Здравоохранение Российской Федерации. - 2008. — N 3. — С. 3-5.
110. Пойдут ли Иваны по следам чингачгуков?
<http://www.kpe.ru/articles/176/>.
111. Пучков В.Ф. Разработка проблем медицинской эмбриологии в ИЭМе. Российский биомедицинский журнал. Medlin.ru, т. 2, ст. 52 (с. 308-313).
112. Рассказова В.Н., Лучанинова В.Н. Особенности физического развития младенцев, оставшихся без попечения родителей// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 6. — С. 43-46.
113. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
114. Радзинский В.Е. Акушерство. Практикум в 3-х частях. Патологическое акушерство. Изд-во РУДН, 2002.
115. Решетников М.М. Деструктивные формы поведения: передача следующему поколению // Деструктивность человека: истоки и перспективы в детстве: материалы 3-ей региональной научно-практической конференции 1–2 декабря 2004 г./ Под. ред. С.Ф. Сироткина, М.Л. Мельниковой, Т.Н. Шикаловой. Ижевск.: НИПЦ «ERGO», 2004. – 408 с.
116. Розен Б.В. Основы эндокринологии.-М.: высшая школа, 1980.-с. 232-242.
117. Русский народный сервер против наркотиков NarCom.ru. Гурвич И.Н. «Исторические тенденции в алкоголизации населения России (по материалам государственной статистики XIX-XXвв).

118. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М: Медицина 1991; 272.
119. Сащенко А.И. Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении. Автореф. канд. дисс., М, 2007.
120. Салганик Р.И., Грязнова И.М., Маркель А.Л. и др. Ферментативный «импринтинг» как следствие воздействия генетических индукторов ферментов в раннем периоде после рождения животных// Докл. АН СССР.-1979ю-Т. 245.-№ 2.-с. 473-476.
121. Семенова Е.А., Чернядьева Т.С., Плотников Ю.В. Перспективы здоровья будущего поколения и отношение к алкоголизму родителей, Сб. «Актуальные вопросы современной медицинской науки и ЗО», Екате-р-г, 2008, с. 176.
122. Сенцов В.Г., Спектор Ш.И., Богланов С.И. Эпидемиологическая ситуация по наркомании и алкоголизму в крупном промышленном регионе. Аналитический обзор, Екате-р-г, 2006, 70с.
123. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Елистратова А.Г. Нейрофизиологические особенности эпилептического синдрома алкогольного генеза// Наркология. - 2007. - № 9. - С. 25-32.
124. Ситников В.Ф., Хардинов А.А., Морозов Н.Н. Признаки дисплазии развития и состояние генетического аппарата у детей и подростков// Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1988. – №3. – С.35-39.
125. Скакун Н.П. Шендевицкий В.И., Воронцов А.А. Алкогольный синдром плода (обзор литературы)//.- М., -1980-4- С.58-62.
126. Скворцова И.А. развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения), М.: Тривола, 2000.
127. Скворцов И.А. Нерволгия развития, М., изд-во «Литтерра», 2008, 536 с.
128. Скоблина Н.А. Физическое развитие детей, находящихся в различных социальных условиях// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 29-31.
129. Скосырева А.М. Влияние этилового спирта на развитие эмбрионов стадии органогенеза// Акуш. и гин.- 1973. 4- С. 15-18.
130. Скосырева А.М. Действие этилового спирта в период онтогенеза// Акуш. и гин. – 1980.- №12. - С. 7-9.
131. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения/ Т. Н. Павленко и др.// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 47-50.

132. Спектор Ш.И. Научное обоснование комплексной профилактики наркомании и алкоголизма в субъекте федерации. Автореферат докт.дисс., М, 2008, 48с.
133. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В. Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности// Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2006.- №5 (3) – С. 5-14.
134. Таболин В.А., Жданова С.А., Пятницкая И.Н., Урывчиков Г.А. Алкоголь и потомство// М.-Высшая школа .1988.-С. 110.
135. Таболина В.А., Урывчиков Г.А. Алкогольный синдром плода (Обзор литературы)/ Вопр. Охр. Мат. 1986.-№ 5.- С.48-52.
136. Тимошенко Л.В., Скакун Н.П., Скакун Г.К. Алкогольный синдром плода. Киев, Здоровья,1987.
137. Ткаченко В.В., Пащенко С.З. О некоторых молекулярно-биологических и генетических аспектах алкоголизма// Обзор ВНИИМИ.-М., 1981.-156с.
138. Токсикологическая химия, метаболизм и анализ токсикантов, под ред. проф. Н.И. Калетиной, издат. группа «ГЭОТАР-медиа», М, 2008, 1015с.
139. Токсикологическая химия, под редак. проф. Т.В. Плетневой, издат. группа «ГЭОТПР—Медиа», М, 2006, 509с.
140. Тютюник В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза // Рус. мед. журн. – 2006. - №14 (18)- С. 7-10.
141. Фарбер Д.А. Закономерности формирования структурно_функциональной организации мозга в онтогенезе//Возрастные особенности физиологических систем у детей и подростков: Тез. докл. – М., 1990. – С. 291.
142. Федотова Т.К. Размеры тела новорожденного и соматический статус ребенка// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 47-51.
143. Фокин В.Ф., Городенский Н.Г. Функциональная межполушарная асимметрия и связанные с ней психофизиологические показатели готовности к обучению// Вестник РШНФ.-2002.-№ 1, с. 143-149.
144. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом// Вестник РАМН.-2001.-№ 8, с. 38-43.

145. Хацкель С.Б. Заболеваемость детей первого года жизни с перинатальной энцефалопатией и различным числом малых аномалий развития// Педиатрия. – 1991. – №10. – С.106-107.
146. Хацкель С.Б. Количественный анализ малых аномалий развития у детей с перинатальной энцефалопатией разной этиологии// Материнство и детство. – 1992. – Т.37, №4-5. – С.13-15.
147. Хацкель С.Б., Попов И.В. Нейроортопедическая и психическая патология у детей с разным уровнем стигматизации // Травматология и ортопедия России. – 2007. – №45, Прил.3. – С.87-88.
148. Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение// – Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1984. – 88 с.
149. Шарова А.А., Волеводз Н.Н., Петеркова В.А. Низкорослость у детей: причины, дифференциальная диагностика и возможности лечения//Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 3. – С. 54- 63.
150. Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А. и др., Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка, Наркология, 2008, № 11, с. 53-56.
151. Ширяева Т.Ю., Логачев М.Ф. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий. Лекции по педиатрии. 2002, т. 2, с. 73-85.
152. Ширяева Т., Князев Ю. Гормональные факторы и задержка внутриутробного развития. Врач 1998; 5: 22–24.
153. Шурыгин Г.И. Об особенностях психического развития детей от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом/ / Педиатрия -1974- № 11.-С.71-73.
154. Abel EL. Fetal alcohol syndrome in families. // Neurotoxicol Teratol 1988;10:1–2.
155. Abel EL. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. Neurotoxicol Teratol 17:437–443, 1995.
156. Abel EL, Dintcheff BA. Factors affecting the outcome of maternal alcohol exposure: II: maternal age. Neurobehav Toxicol Teratol 7:263–266, 1985.
157. Abel EL. Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers. Alcoholism: Clinical & Experimental Research 1994; 18(3):648-652.
158. Abel E., Fetal Alcohol Abuse Syndrome, Plenum Press, New York, 1998.

159. Abel EL, Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol* 17:448–462, 1995.
160. Agarwal D.P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes// *Pathol. Biol.*-2001.-V.49, N 9.-H.703-709.
161. Ahlgren SC, Thakur V, Bronner-Fraser M: Sonic hedgehog*rescues cranial neural crest from cell death induced by ethanol exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99(16):10476-10481.
162. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. Vol. 30 Issue 6 Page 1023-1030, June 2006.
163. Altura BM, Altura BT, Corella A, Chetterjee M, Halevy S, Tjani N. Alcohol produces spasms of human umbilical vessels: relationship to FAS. *Eur J Pharmacol* 86:311–312, 1982.
164. American Academy of Pediatrics (May, 1993). Fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects, *Pediatrics*, 19(5), 1004-1006.
165. Anderson, P. & Baumberg, B. (2006) Alcohol in Europe: A Public Health Perspective. UK Institute of Alcohol Studies.
166. Ashley M. J. & Rankin, J. G. (1980) Hazardous alcohol consumption and diseases of the circulatory system. *Journal on the Study of Alcohol*, 41, 1040–1070.
167. Astley SJ, Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: Introducing the 4-digit diagnostic code / Clarren SK.// *Alcohol & Alcoholism.*- 2000/- Vol. 35. P. 400-410.
168. Astley SJ, Clarren SK. A fetal alcohol syndrome screening tool // *Alcohol Clin Exp Res.* -1995.- Vol.19(6)- P. 1565-1571.
169. Astley SJ, Clarren, SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction // *Alcohol & Alcoholism.*- 2001.- Vol. 36(2). P. 147-159.
170. Astley SJ, Clarren, SK. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction // *Alcohol & Alcoholism.*- 2001. Vol. 36(2)- P. 147-159.
171. Astley SJ., Stachowiak J, Clarren SK, Clausen C J. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population // *Pediat.*- 2002.- Vol.141. -P. 712-717.
172. Astley SJ., Bailey D, Talbot C, Clarren SK. Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through FAS diagnosis: Part II. A comprehensive profile of 80 birth mothers of children with FAS // *Alcohol & Alcoholism* - 2000 - Vol. 35 - P. 509-519.
173. Alison N. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain// *Brain and Cognition*/- Vol. 65.- 2007.- P. 135-142.

174. Fllen JP., Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyl-transferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women // *Alcohol Clin Exp Res.* -2000.- Vol.24.- P.492-496.
175. Alvik A., Heyerdahl S., Haldorsen T., Lindemann R. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study/// *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* Vol. 85 — P. 1292–1298.
176. American Academy of Pediatrics (AAP). Ckmmitttee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities (CSA & CCWD). Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders// *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 106, N. 2. — P. 358–361.
177. American Academy of Pediatrics, Committee on Substance Abuse and Committee on Children with Disabilities.Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders [Text] / *Pediatrics.*- 2000.- Vol. 106.- P. 58-61.
178. Assessment of alcohol consumption by mailed questionnaire in epidemiological studies: evaluation of misclassification using a dietary history interview and biochemical markers/ Carlsson ., Hammar N., Hakala P. et al. // *Eur. J. Epidemiol.* —2003. — Vol. 18, — P. 493–501.
179. Avaria MA., Mills JL, Kleinstein K, Aros S/ et al. Peripheral nerve conduction abnormalities in children exposed to alcohol in utero// *J Pediatr.* – 2004.- Vol.144. P. 38-43.
180. Athanassiades A., Lala P.K. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta* 1998; 19: 7: 465–473.
181. Bailey SM, Pietsch EC, Cunningham CC. Ethanol stimulates the production of reactive oxygen species at mitochondrial complexes I and III. *Free Radic Biol Med* 27:891–900, 1999.
182. Barr HM, Streissguth AP (2001) Identifying maternal self-reported alcohol use associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders, *Alcoholism: Clinical and Experimental research*, 25, 283-287.
183. Bagheri M.M., L. Burd, J.T. Martsolf, M.G. Klug “Fetal Alcohol Syndrome (FAS) Primary Prevention Through FAS Diagnosis: A Comprehensive Profile of 80 Birth Mothers of Children with FAS” *Alcohol & Alcoholism* September-October 2000, Vo lume 35, Issue 5, Page 509.
184. Bautista AP. Free radicals, chemokines, and cell injury in HIV-1 and SIV infections and alcoholic hepatitis. *Free Radical Biology Medicine* 31: 1527-1532, 2001.
185. Bhatara V, Loudenberg R, Ellis R. (2006). Associatiijn of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure. *J of Attention Dosorders*, 9, 515-522.

186. Bearer CF. Markers to detect drinking during pregnancy // *Alcohol Res Health*. – 2001.- Vol.25.- P.210-218.
187. Bertrand J. Interventions for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders Research Consortium//*Research in Developmental Disabilities*.- Vol. 30.- 2009.-P. 986-1006/
188. Bertrand J., Floyd RL, Weber MK,et al. National Task Force on FAS/FAE. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis// Atlanta.- GA.- Centers for Disease Control and Prevention.- 2004.
189. Birley A.J., Whitfield J.B., Neale M.C. et al. genetic time-series analysis identifies a major QTL for in vivo alcohol metabolism not predicted by in vitro studies of structural protein polymorphism at the ADH1B or ADH1C loci// *Behav. Genet.*-2005.-V.35, N 5.-P. 509-524.
190. Bradley DM, Paiva M, Tonjes LA, Heaton MB (1995). In vitro comparison of the effects of ethanol and acetaldehyde on dorsal root ganglion neurons. *Alcohol Clin Exp Res* 19: 1345-1350.
191. Burd L., Klug M. G., Li Q. et al. Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: a validity study of the fetal alcohol syndrome checklist//*Alcohol*.- In Press, Corrected Proof.- 2010.
192. Bush KR., Kivilahan DR, Davis TM et al. The TWEAK is weak for alcohol screening among female veterans affairs outpatients// *Alcohol Clin Exp Res*. -2003.-Vol.27. P.1971-1978.
193. Brennan, F. N. & Lyttle, J. A. (1987) Alcohol and seizures: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 80, 571–573.
194. Bruyere HJ, Stith CE, Thorn TA (1994). Cardiogeratogenic dose of ethanol reduces both lactic dehydrogenase and succinic dehydrogenase activity in the bulbar ridges of the embryonic chick heart. *J Appl Tox* 14: 27-31.
195. Bruyere HJ, Stith CE (1993). Strain-dependent effect of ethanol on ventricular septal defect frequency in white leghorn chick embryos. *Teratology* 48: 299-303.
196. Blume S.B. - Women & Alcohol. A review.//*J.Amer.med.Ass.* – 1986 - Vol.256, №11, p.1467-1470.
197. Boehm SL, Lundahl KR, Caldwell J, Gilliam DM: Ethanol teratogenesis in the C57BL/6J, DBA/2J, and A/J inbred mouse strains. *Alcohol* 1997, 14(4):389-395.
198. Bonthius DJ, Karacay B, Dai D, Hutton A, Pantazis NJ. The NO-cGMP-PKG pathway plays an essential role in the acquisition of ethanol resistance by cerebellar granule neurons. *Neurotoxicol Teratol* 26:47–57, 2004.
199. Bonthius DJ, Karacay B, Dai D, Pantazis NJ. FGF-2, NGF and IGF-1, but not BDNF, utilize a nitric oxide pathway to signal neurotrophic and neuroprotective effects against alcohol toxicity in cerebellar granule cell cultures. *Brain Res Dev Brain Res* 140:15–28, 2003.

200. Caleekal, A. (2000) Fetal alcohol syndrome. Article available on-line at: www.digitalism.org/hst/fetal.html.
201. Calhoun F., Warren K. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives// *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2007. — Vol. 31. — P. 168–171.
202. Carones F, Brancato R, Venturi E, Bianchi S, Magni R (1992). Corneal endothelial anomalies in the fetal alcohol syndrome. *Arch Ophthalmol* 110: 1128-1131.
203. Carmichael-Olson H. Helping individuals with fetal alcohol syndrome and related conditions: A clinician's overview. In McMahon & Peters (Eds.) *The effects of parental dysfunction on children*// New York.- NY- Kluwer Academic.Plenum Publishers.- 2002.
204. Cassarino DS, Bennett JP Jr. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Res Brain Res Rev* 29:1–25, 1999.
205. CDC. Alcohol consumption among pregnant and childbearing-aged women-United States 1991-1999. / *CDC//MMWR*.- 2000.-Vol. 51(13). P. 273-276.
206. CDC. Alcohol use among childbearing-age women—United States, 1991-1999// *MMWR*.- 2002.- Vol.51:273/-P.6-12.
207. CDC. Frequent alcohol consumption among women of childbearing age—Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1991// *MMWR*.- 1994/- Vol.43.- P.328-335.
208. Ceccanti M., Mancinelli R, Tirassa P. et al. Early exposure to ethanol or red wine and long-lasting effects in aged mice. A study on nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor// *Neurobiology of Aging*. In Press.- Corrected Proof, Available online.- 2010.
209. Ceccanti M., Spagnolo P. A., Tarani L. et al. Clinical delineation of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in Italian children: Comparison and contrast with other racial/ethnic groups and implications for diagnosis and prevention // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol. 31.- 2007.- P.270-277.
210. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among women of childbearing age — United States, 1991–1999// *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2002. — Vol. 51, N. 13. — P. 273–276.
211. Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior surveillance: United States, 1999 // *MMWR*. – 2000.- Vol.49(SS-5).-P.81-96.

212. Clarren KJ., Smith DW. The fetal alcohol syndrome //N Engl J Med – 1978. -Vol.298- P.1063-1067.
213. Cherpitel CJ. Screening for alcohol problems in the U.S. general population: comparison of the CAGE, RAPS4, and RAPS4-QF by gender, ethnicity, and service utilization. Rapid Alcohol Problems Screen/ Cherpitel CJ. // Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol.26. P. 86-91.
214. Cicero TJ, Nock B, O'Connor LH, Sewing BN, Adams ML, Meyer ER. Acute paternal alcohol exposure impairs fertility and fetal outcome. Life Sciences 1994; 55(2):PL33-6.
215. Claren S.K., Randels S.P., Sanderson M., Fineman R.M. Screening for fetal alcohol syndrome in primary schools: a feasibility study. Teratology 2001, 63(1):3-10.
216. Clark CM, Li D, Conry R, Look CA. Structural and functional brain integrity of fetal alcohol syndrome in nonretarded cases. Pediatrics 105: 1096-1099.
217. Chang G.A., Goetz MA, Wilkins-Haug L, Berman SA. A brief intervention for prenatal alcohol use: An in-depth look// J Subst Abuse Treat.- 2000.- Vol.18.- P. 365-369.
218. Charness ME, Safran RM, Perides G. Ethanol inhibits neural cell-cell adhesion. J Biol Chem 269: 9304-9309, 1994.
219. Charness M. E. (1993) Brain lesions in alcoholics. Alcoholism: Clinical Experience and Research, 17, 2–11.
220. Chavez G.F., Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986// MMWR – 1988- Vol. 37(SS-3)-P.17-24.
221. Cherpitel CJ. Screening for alcohol problems in the U.S. general population: comparison of the CAGE, RAPS4, and RAPS4-QF by gender, ethnicity, and service utilization. Rapid Alcohol Problems Screen// Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol.26. P. 86-91
222. Coles CD. Effects of prenatal alcohol exposure at school age I: Physical and cognitive development. [Text] /Brown RT, Smith IE, Platzman KA, Erickson S, Falek A // Neurotoxicology and Teratology.- 1991.- Vol.13. P. 357-367.
223. Coles CD., Platzman KA, Lynch MA, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol // Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol. 26. P.263-271.
224. Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function/ Dev Neuropsych 2000;18:331-354.

225. Corrao G., Bagnardi, V., Zambon, A., et al (2004) A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine*, 38, 613–619.
226. Cockroft D: Dissection and culture of postimplantation embryos. In *Postimplantation Mammalian Embryos: A Practice Approach*. Edited by AC, DC. New Infiniti: Oxford University Press; 1990:15-40.
227. Cordero JF., Floyd RL, Martin ML. Tracking the prevalence of FAS// *Alcohol Health Res. World* -1994- Vol.18-P.82-85.
228. Costa ET, Savage DD, Valenzuela CF. A review of the effects of prenatal or early postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24: 706-715, 2000.
229. Counsell A. M. Counsell A. M., Smale P. N., Geddis D. C. Alcohol consumption by New Zealand women during pregnancy // *N. Z. Med. J.* — 1994. — Vol. 107. — P. 278–281.
230. Counsell A. M., Smale P. N., Geddis D. C. Alcohol consumption by New Zealand women during pregnancy // *N. Z. Med. J.* — 1994. — Vol. 107. — P. 278–281.
231. Christina D. Chambers. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation// *Alcohol.*-Vol.. 38.- I.3- 2006- P. 133-137.
232. Csaba G. Phylogeny and hormonal imprinting// *Biol.Rev.*-1980.-Vol.55.-P. 47-63.
233. Csaba G. Receptor ontogeny and hormonal imprinting// *Experientia.*-1986.-Vol.42.-N 7.-P. 750-759.
234. Csaba G., Dobozy O., Szeberenyi Sz. A single neonatal treatment with methylcholanthrene or benzo[*a*]pyrene alters microsomal enzyme acnivity//*Acta physiol.Acad.Sci.Hung.*-1987.-Vol.70.-N 1.-P.87-91.
235. Cross M., Dexter T.M. *Cell* 64, 1991, 271.
236. Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al. In vivo angiogenic activity and hypoxia induction of heterodimers of placenta growth factor vascular endothelial growth factor. *J Clin Invest* 1996; 98: 11: 2507–2511.
237. Chambers C. D., Kavteladze L., Joutchenko L. et al. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation// *Alcohol.* — 2006. —Vol. 38. — P. 133–137.
238. Day C. P., James, O. F., Butler, T. J., *et al* (1993) QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet*, 341, 1423–1428.
239. Dow KE, Riopelle RJ (1990). Specific effects of ethanol on neurite-promoting proteoglycans of neuronal origin. *Brain Res* 508: 40-45.
240. Deltour L, Ang HL, Duester G. Ethanol inhibition of retinoic acid synthesis as a potential mechanism for fetal alcohol syndrome. *FASEB J* 10:1050–1057, 1996.

241. de La Monte SM, Wands JR. Mitochondrial DNA damage and impaired mitochondrial function contribute to apoptosis of insulin-stimulated ethanol-exposed neuronal cells. *Alcohol Clin Exp Res* 25:898–906, 2001.
242. Daniel M.A., Evans M.A. Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1982. - 222, N 2. - P. 294-300.
243. Ebrahim SH., Luman ET, Floyd RL et al. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995// *Obstet Gynecol.*-1998.- Vol.92.-P.87-92.
244. Ebrahim SH., Anderson Ak, Floyd RL. Alcohol consumption by reproductive-aged women in the USA: An update on assessment, burden and prevention in the 1990 // *Prenat Neonat Med* -1999-Vol.4:4-P.19- 30.
245. Edelman G.M. Cell adhesion and the molecular process of morphogenesis//*Annu.Rev.Biochem.*-1985.-Vol.54.-P. 136-169.
246. Edwards HG, Dow- Edwards DL, 1991. Craniofacial alterations in adult rats prenatally exposed to ethanol. *Neurotoxicology* 44: 373-378.
247. Elizabeth J, Kovach PD. Influence of Alcohol and Gender on Immune Response, 2003.
248. Elwood, J. M., Pearson, J. C. G., Skippen, D. H., *et al* (1984) Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *International Journal of Cancer*, 34, 603–612.
249. Egeland GM., Katherin PH, Gessner BD. Fetal alcohol syndrome in Alaska, 1977 through 1992: An administrative prevalence derived from multiple data sources, 1998-Vol. 88:781- P. 82-86.
250. Fatemi S.H., Halt A.R., Stary J.M. et al. Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. *Neuroreport* 2001, 12: 929-933.
251. Fattoretti P, Bertoni-Freddari C, Casoli T, Di Stefano G, Giorgetti G, Solazzi M. Ethanol-induced decrease of the expression of glucose transport protein (Glut3) in the central nervous system as a predisposing condition to apoptosis: the effect of age. *Ann N Y Acad Sci* 1010:500–503, 2003.
252. Faxen M., Nastell J., Blanck A. et al. Altered mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor (EGFR) in pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol* 1998; 15: 1: 9–13.
253. Feng C. Zhou et al. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neurulation/ *BMC Genomics* 2011, 12, 124.
254. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview with Emphasis on Changes in Brain and Behavior. Edward P, Riley and Christie L VcGee. Department of Psychology and the Center for Behavioral Teratology, San Diego State University, San Diego, California 92120.

255. Fiellin DA., Reid MC, O'Connor PG. Screening for Alcohol Problems in Primary Care: A Systematic Review// Arch Int Med. – 2000.-Vol.160. P.1977-1989.
256. Fiore M., Laviola G, Aloe L. et al. Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice// NeuroToxicology.- Vol.30 .- 2009.- P. 59-71.
257. Flanigan E. Y., Aros S., Ferraz Bueno M. et al. Eye Malformations in Children with Heavy Alcohol Exposure in Utero// The Journal of Pediatrics.- Vol. 153.- 2008, P. 391-395.
258. Fleming MF. Brief interventions and the treatment of alcohol use disorders: current evidence//Rec Dev in Alcohol.- 2003.- Vol.16.- P.375-90.
259. Floyd R. L., Decoufle P., Hungerford D. W. Alcohol use prior to pregnancy recognition // Am. J. Prev. Med. — 1999. — Vol. 17. — P. 101–107.
260. Flynn H. A., Marcus S. M., Barry K. L. et al. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics// Alcohol Clin. Exp. Res. — 2003. — Vol. 27. — P. 81–87.
261. Flynn HA., Marcus SM, Barry KL, Blow FC. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics// Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol. 27.-P. 81-87.
262. Frajria, R. & Angeli, A. (1977) Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Lancet, 1, 1050–1051.
263. Gemma S., Vichi S., Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome// Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- Vol. 31.- 2007.-P. 221-229.
264. Grijibovski A., Grijibovski A., Bygren L. O. et al. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 1159–1166.
265. Guidelines for Perinatal Care. / 5th edition. - Elk Grove Village (IL)- American Academy of Pediatrics. - Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists. - 2002.
266. Greenspon, A. J. & Schaal, S. F. (1983) The 'holiday heart': electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. Annals of Internal Medicine, 98, 135–139.
267. Goodsell, D. (2006), The molecular perspective: alcohol. Oncologist, 11, 1045–1046.
268. Gilliam DM, Irtenkauf KT. Maternal genetic effects on ethanol teratogenesis and dominance of relative embryonic resistance to malformations. Alcohol Clin Exp Res 14:539–545, 1990.

269. Gruneberg H. How do genes affect the skeleton?//New approaches to the evaluation of abnormal embryonic development.-Stuttgart, 1975.-P.354-360.
270. Gurdon J.B., Woodland H.R. On the long-term control of nuclear activity during cell differentiation// Curr. Topics in Develop. Biol.-1970.-Vol. 5.-P. 39-70.
271. Ge Y, Belcher SM, Light KE. Alterations of cerebellar mRNA specific for BDNF, p75NTR, and TrkB receptor isoforms occur within hours of ethanol administration to 4-day-old rat pups. Brain Res Dev Brain Res 151:99–109, 2004.
272. Holownia A, Ledig M, Mapoles J, Menez JF. Acetaldehyde-induced growth inhibition in cultured rat astroglial cells. Alcohol 13:93–97, 1996.
273. Henderson GI, Chen JJ, Schenker S. Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus. Front Biosci 4:D541–D550, 1999.
274. Hill D.J., Petrik J., Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. Obstet Gynecol 1998; 92: 2: 179–183.
275. Holownia A, Ledig M, Menez JF. Ethanol-induced cell death in cultured rat astroglia. Neurotoxicol Teratol 19:141–146, 1997.
276. Iwata I., Shimizu S., Yamaguchi N. The effect of maternal antigenic stimulation upon the active immune responsiveness of their offspring: suppression induced by soluble protein antigen, ovalbumin, in mice// AJRIM: Amer.J.Repr.Immunol.and Microbiol.-1986.-Vol. 11.- N 2.-P.55-58.
277. Jones KL. Early recognition of prenatal alcohol effects: A pediatrician's responsibility / Jones KL. // J Pediatr – 1999- Vol. 135 – P. 40-56.
278. Jugdaohsingh, R., O'Connell, M. A., Sripanyakorn, S., *et al* (2006) Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms. Proceedings of the Nutrition Society, 65, 291–310.
279. Lee T.K., Höö J.O., Yin Sh.J. Functionality of allelic variation in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism// Pharmacogenetics.-2004.-V.14, N 11.-P.725-732.
280. Leon, D. A. & McCambridge, J. (2006) Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet, 367, 52–56.
281. Li T.K., Yin Sh.J., Crabb D.W. *et al*. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans// Alcohol.Clin.Exp.Res.-2001.-V.25, N 1.-P. 136-144.

282. Lorraine Gunzerath, Vivian Samir, Kenneth Warren, Zakhari Faden // National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Report on Moderate Drinking. Alcoholism: Clinical and Experimental Research June 2004 [Volume 28, Issue 6](#), pages 829–847.
283. Moore ES, Ward RE, Jamison PL, Morris CA, Bader PI, Hall BD (2002). New perspectives on the face fetal alcohol syndrome: What anthropometry tells us, American J of Med Genetics, 109, 249-260.
284. Ogawa T, Kuwagata M, Ruiz J, Zhou FC: Differential teratogenic effect of alcohol on embryonic development between C57BL/6 and DBA/2 mice: a new view. Alcohol Clin Exp Res 2005, 29(5):855-863.
285. Puddley, I. B. & Beilin-Lawrence, J. (2006) Alcohol is bad for blood pressure. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 33, 847–852.
286. Pravdova, E. & Fickova, M. (2006) Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. Endocrine Regulations, 40, 91–104.
287. Schwan R, Albuissou E, Malet L et al. (2004). The use of biological laboratory markers in the diagnosis of alcohol misuse: An evidence-based approach. Drug and Alcohol Dependence, 74, 273-279.
288. Streissguth AP et. al. Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE): Final Report. Seattle: University of Washington School of Medicine, Fetal Alcohol and Drug Unit.1996
289. Stewart, S. F. & Day, C. P. (2006) Alcoholic liver disease. In Zakim and Boyer's Hepatology (5th edn) (T. D. Boyer, T. L. Wright & M. P. Manns), pp. 579–626. Elsevier.
290. Thomas JD, Garcia GG, Dominguez HD, Riley EP. Administration of eliprodil during ethanol withdrawal in the neonatal rat attenuates ethanol-induced learning deficits. Psychopharmacology (Berl) 175:189–195, 2004.
291. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. (2005). Child development: Developmental screening for healthcare providers. Retrieved February 5, 2009, from http://www.cdc.gov/ncbddd/child/screen_provider.htm
292. Wakabayashi, I. & Kato, H. (2006) Alcohol abuse as a risk factor for ARDS. Japanese Journal of Alcohol Studies and Drug Dependence, 41, 400–406.
293. Waldschmidt, T. J., Cook, R. T. & Kovacs, E. J. (2006) Alcohol and inflammation and immune responses. Summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. Alcohol, 38, 121–125.
294. Yamada Y, Nagase T, Nagase M, Koshima I: Gene expression changes of sonic hedgehog signaling cascade in a mouse embryonic model of fetal alcohol syndrome. The Journal of craniofacial surgery 2005, 16(6):1055-1061. discussion 1062-1053

295. Xu Y, Chen X, Li Y: Ercc6l, a gene of SNF2 family, may play a role in the teratogenic action of alcohol. *Toxicol Lett* 2005, 157(3):233-239.
296. Zhou FC, Sari Y, Powrozek T. Fetal alcohol exposure reduces serotonin innervation and compromises development of the forebrain along the serotonergic pathway. *Alcohol Clin Exp Res* 29: 141–149, 2005.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Анкета для изучения уровня алкоголизации среди молодых людей
(будущих родителей).

1. Ваш возраст? _____
2. Ваш пол: **М** **Ж**
3. Когда вы впервые узнали вкус алкоголя?
а) до 5 класса б) до 8-го класса
в) до 11-го класса г) после окончания школ
4. Часто ли вы употребляете спиртное?
а) ежедневно б) 1-2 раза в неделю в) 2-3 раза в месяц
г) очень редко д) не употребляю
5. Видели ли вы своих родителей в состоянии сильного алкогольного опьянения?
Да Нет
6. Бывает ли, что на занятиях вы нетрезвы? Да Нет
7. Считаете ли вы, что студенты УГМА употребляют алкоголь чаще студентов других вузов? Да Нет
8. Приятным ли было первое впечатление от принятого алкоголя? Да Нет
9. Алкоголь для вас – средство занять свободное время? Да Нет
10. Ваши друзья выпивают чаще 2-х раз в месяц? Да Нет
11. Разговоры о выпивке вызывают у вас желание выпить? Да Нет
12. Приходила ли вам когда-нибудь мысль о необходимости сократить употребление алкоголя? Да Нет
13. Появлялось ли у вас когда-нибудь чувство вины или досады в связи с употреблением алкоголя? Да Нет
14. Считают ли некоторые ваши знакомые, что вы много пьете? Да Нет
15. Считают ли ваши родные, что вы много пьете? Да Нет
16. Можно ли весело провести праздник или день рождения совершенно не выпивая?
Да Нет
17. Бывает ли вам трудно воздержаться от приема алкоголя? Да Нет
18. Были у вас неприятности в учебе или на работе из-за употребления алкоголя?
Да Нет
19. Задерживались ли вы милицией в состоянии опьянения? Да Нет
20. Забывали вы часть минувшего вечера после выпивки? Да Нет
21. Случалось ли вам выпивать утром натощак, чтобы улучшить свое самочувствие?
Да Нет

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Анкета Т-АСЕ, рекомендуемая американской ассоциацией врачей семейной практики для выявления группы риска по употреблению алкоголя среди беременных

1. *Какое количество алкоголя вы способны перенести?*

За положительный ответ начисляется 2 балла (положительными считаются следующие ответы: 1 бутылка вина, 6 банок пива или 6 коктейлей, что свидетельствует с высокой долей вероятности о длительной истории приема алкогольных напитков).

2. *Испытываете ли вы раздражение, когда окружающие критикуют вас за выпивку?*

За положительный ответ начисляется 1 балл.

3. *Чувствовали вы необходимость прекратить употребление алкоголя?*

За положительный ответ начисляется 1 балл.

4. *Возможна ли ситуация, когда утром вы принимаете алкоголь, чтобы успокоиться или привести в порядок самочувствие?*

5. За положительный ответ начисляется 1 балл.

К группе риска относятся женщины, которые набрали 2 и более баллов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Скрининг тест фетального алкогольного синдрома

Место обследования		Врач-куратор этого ребенка (ф.и.о.)		Телефон	
ДАТА ОБСЛЕДОВАНИЯ		ФАМИЛИЯ, ИМЯ ЭКСПЕРТА		ИД № ребенка	
ФАМИЛИЯ, ИМЯ РЕБЕНКА		ДАТА РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА		ВОЗРАСТ(дней)	
Родился доношенным	ДА	НЕ Т		Гестационный возраст (дней)	
Тип лица/ другие этнические признаки		кавказ.		монгол. другие	
ФАМИЛИЯ, ИМЯ биологической матери		Дата рождения матери		Возраст, на момент рождения ребенка	
Беременность №		Роды №		Живых детей	
Весо-ростовые показатели на момент рождения				Оценка критериев ФАС	
				Весо-ростовые показатели	
Вес ребенка	грамм	☐ < 10%		☐ - несоответствие отклонения	
Длина/рост ребенка	см	☐ < 10%		☐ - нет отклонений	
Окружность головы	см	☐ < 10%		☐ - нет данных	
Дополнительные замечания:					
Инструкция к заполнению: отметить известные данные в левой части таблицы. оценить данные по вероятности диагностических критериев справа.					
Употребление матерью алкоголя во время данной беременности				Оценка критериев ФАС	
Данные об употреблении алкоголя				Данные о употреблении алкоголя	
Если есть, то - В 1-м триместре 2-м триместре 3-триместре				☐ - доступной информации нет	
Кол-во алкоголя 1 стопка 3 стопки и более 6 стопок и более				☐ - не употреблялся	
Кратность приема случайно каждую неделю каждый день				☐ - низкий риск употребления	
Данные о приеме алкоголя до беременности				☐ - высокий риск употребления	
Весо-ростовые показатели на момент осмотра				Оценка критериев ФАС	
				Весо-ростовые показатели	
Вес ребенка	грамм	☐ < 10%		☐ - несоответствие отклонения	
Длина/рост ребенка	см	☐ < 10%		☐ - нет отклонений	
Окружность головы	см	☐ < 10%		☐ - нет данных	
Мальформации строения лица				Оценка критериев ФАС	
				Мальформации строения лица	
Ширина глазной щели	мм	☐ < 10%		☐ - несоответствие отклонения	
Верхняя губа	очень тонкая	уплощенная	нормальная	☐ - нет отклонений	
Желобок верхней губы	плоский	уплощенный	нормальный	☐ - нет данных	

Психоэмоциональное развитие				Оценка критериев ФАС
Нарушение сна	выраженное	умеренное	нормальная	Психоэмоциональное развитие ☐ – несомненные отклонения
Нарушение внимания	выраженное	умеренное	нормальная	
Нарушения в обучении социальным навыкам	выраженное	умеренное	нормальная	
Нарушения памяти, запоминание	выраженное	умеренное	нормальная	☐ – нет отклонений
Гиперактивность	выраженное	умеренное	нормальная	
Нарушение зрительного восприятия	выраженное	умеренное	нормальная	☐ – нет данных
Нарушение слухового восприятия	выраженное	умеренное	нормальная	
УЗИ головного мозга	Отклонения:		нормальная	

Другие физические аномалии и врожденные пороки

Они обычно включают:	есть	нет	Опишите
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ – среда глаза или проблемы хрусталика, лтоз, косоглазие и аномалии сетчатки (аномалии оптического диска)			
ОТОЛЯРИНГОЛОГИЧЕСКИЕ – кондуктивная тугоухость, сенсорная тугоухость и нарушения структуры наружного уха			
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ – шумы сердца, который включают предсердные и желудочковые дефекты перегородки и стеноз артериозус .			
ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ – сросшиеся пальцы рук и ног, поперечная ладонный складка и другие уродства			
Другие, впишите			

ОБЩИЙ ИТОГ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ:	Примечание
☐ – несомненные отклонения присущие ФАС	
☐ – нет отклонений	
☐ – нет достаточно данных	

Дата _____ Врач-эксперт _____ ФИО _____

Подпись _____