

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Ефремов Алексей Викторович**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ ФЕТАЛЬНОГО  
АЛКОГОЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук

Малахова Ж.Л.

Научный консультант:  
доктор медицинских наук

Якушева М. Ю.

Екатеринбург - 2015

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕТАЛЬНОМ АЛКОГОЛЬНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	11
1.1.    Распространенность фетального алкогольного синдрома в России и за рубежом.....	11
1.2.    Метаболизм спиртосодержащих веществ в период беременности .....	14
1.3.    Клинические проявления фетального алкогольного синдрома .....	28
1.4.    Поиск новых диагностических критериев фетального алкогольного синдрома.....	31
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	35
<b>Глава 3. ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕЗА, ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ</b> .....	51
3.1.    Характеристика морфометрических данных наблюдаемых пациентов.....	51
3.2.    Характеристика физического развития наблюдаемых детей.....	55
3.3.    Характеристика анамнеза, состояния здоровья и неврологического статуса наблюдаемых детей.....	62
3.4.    Показатели нервно-психического развития обследуемых детей.....	69

<b>Глава 4. ДАННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО</b>	
<b>ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ.....</b>	<b>72</b>
4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга .....	72
4.2. Характеристика слухового и зрительного анализаторов у обследуемых детей.....	75
4.2.1. Органы зрения.....	75
4.2.2. Органы слуха.....	76
4.3. Результаты дерматоглифического обследования.....	77
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО</b>	
<b>ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>104</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>105</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>106</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>131</b>

**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	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	среднее образовательное учреждение
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 алкооольный синдром
ФАСН	фетальный алкогольный спектр нарушений
ФР	фактор роста
ЦНС	центральная нервная система
ШВГ	ширина верхней губы
ЭФР	эпидермальный фактор роста
ЭЭГ	электроэнцефалограмма
IQ	intelligence quotient (коэффициент интеллекта)
l	длина/рост
m	масса
TGF- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1)	трансформирующий фактор роста $\beta$ 1

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность выбранной темы

Клинические исследования, проводимые в последнее время, характеризующие здоровье населения России, как взрослого, так и детского, говорят о постоянной динамике ухудшения общих морфометрических и функциональных показателей. Создавшееся положение можно охарактеризовать как создающее угрозу национальной безопасности Российской Федерации [103]. Следует обратить внимание и на то, что в настоящее время, одной из основных причин снижения физического развития и явной динамики отставания в нервно-психическом онтогенезе детей является воздействие неблагоприятных факторов на развитие плода. Одной из таких причин является увеличение женщин детородного возраста, употребляющих спиртные напитки. По данным исследований Т.Н. Балашовой, Л.А. Цветковой (2012 г.) 86-93% женщин детородного возраста в России употребляют алкоголь. Употребление алкогольных напитков во время беременности является одной из основных причин врожденных пороков развития, умственной отсталости и девиаций в онтогенезе у детей [70].

В результате воздействия этанола внутриутробно, формируется клиника, характеризующаяся как фетальный алкогольный синдром (ФАС).

По литературным данным ФАС является основной патологией в перечне известных причин отставания в умственном развитии [136].

По общемировым данным рождаемость детей с ФАС определяется как 1,9 на 1000 [108]. Указания на распространенность в нашей стране ФАС и ФАСН в официальных источниках нет.

Исследования, проведенные в России, подтверждают наличие детей с ФАС: г. Москва (дома ребенка) - 7,9%, по данным специализированного неонатологического подразделения – 3,5%, г. Мурманска (дома ребенка) - 13%.

В тоже время большое количество российских женщин считают употребление спиртных напитков не опасным для своего здоровья и здоровья своих еще не рожденных детей. Более того, значительная часть считает, что алкоголь иногда и полезен в период беременности. Социальные представления, установки женщины и окружающих ее родственников, и даже врачей характеризуются недооценкой вреда от употребления алкоголя.

Незначительная часть российских работ [69, 101, 53] акцентируют внимание на внутриутробной экзогенной интоксикации, как причине внутриутробноо токсико-метаболического (в т.ч. и тератогенного) воздействия, и ее последствий в форме врожденных пороков и малых аномалий развития. Практикующие врачи не часто диагностируют ФАС.

Трудности в постановке данного диагноза обусловлены отсутствием общепринятой, апробированной и распространенной методики диагностики ФАС в нашей стране, а так же отсутствием данного понятия в российском списке диагнозов.

Диагностические критерии, публикуемые в медицинской литературе за рубежом также различаются, специфичность их постоянно обсуждается (Вашингтонские Критерии ФАЧН - The 4-Digit Diagnostic Code. Seattle: University of Washington, 2004; Руководящие принципы ЦКЗ - CDC Retrieved on 2007г.; Критерии института медицины США – Clarification Institute of Medicine (IOM) criteria FASD, 2005 г.; Канадские руководящие принципы - FACD: Canadian guidelines for diagnosis, 2005 г.). В Великобритании медицинская ассоциация рекомендует врачам – практикам самостоятельный выбор диагностической системы (*FASD: A guide for health care professionals, BMA, 2007*).

В России используются критерии двух систем: Вашингтонские Критерии ФАЧН - The 4-Digit Diagnostic Code [70]; Критерии института медицины США – Clarification Institute of Medicine (IOM) criteria FASD [17, 53]. Поиск диагностических критериев продолжается и в настоящее время.

Все это стало поводом к выполнению данного исследования, повлияло на постановку цели и задач, проведенного исследования.

### **Цель исследования:**

Оптимизация комплекса диагностики фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста с применением дерматоглифического метода.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить совокупность социально-гигиенических и медико-биологических факторов, влияющих на уровень здоровья детей дома ребенка с ФАС и чФАС.
2. Оценить структуру заболеваемости, определить уровень физического и нервно-психического развития воспитанников домов ребенка с ФАС, чФАС и без ФАС при поступлении и в динамике.
3. Показать связь структурно-функциональных изменений ЦНС и особенностей дерматоглифической картины с фетальным алкогольным синдромом. Выделить дерматоглифические маркеры, характерные для пациентов с ФАС.
4. Проанализировать показатели ВПР и роль наследственных болезней в обследуемой группе пациентов.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной педиатрии проведен анализ дерматоглифической картины у детей раннего возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию алкоголя. Выявлена взаимосвязь тератогенного воздействия алкоголя в антенатальный период на ЦНС и особенности формирования дактилоскопического рисунка у детей с ФАС, что позволяет обосновать включение данного биомаркера в систему диагностических критериев ФАС.

Проведен анализ ВПР в обследуемой группе пациентов и влияние наследственных обменных заболеваний (Тандемная масс-спектрометрия) на их формирование.

### **Практическая значимость работы**

Критерии системы ИОМ применены при обследовании большой выборки детей, подтверждена диагностическая ценность этой системы в диагностике внутриутробного влияния спиртосодержащих веществ на плод и как следствие формирование синдромов ФАС и чФАС. Применение дерматоглифического обследования пациентов (центрального и бокового положения осевого трирадиуса, наличие рисунка «дуга» на первом пальце правой руки, наличие рисунка «завиток» на тенаре обеих рук) увеличивает надежность постановки диагноза ФАС.

Разработаны диагностические подходы к выявлению ФАС у детей раннего возраста, получен патент на изобретение «Способ постнатальной диагностики фетального алкогольного синдрома» № 2547568.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Общность эмбрионального происхождения нервной системы и кожи из эктодермы объясняет токсико-метаболическое, в том числе и тератогенное, влияние алкоголя в антенатальный период на формирование девиаций со стороны ЦНС и особенностей дерматоглифической картины у детей с ФАС.
2. Диагностическая значимость комплекса критериев ИОМ возрастает при использовании дерматоглифических особенностей у детей с ФАС.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в учебных программах при работе со студентами старших курсов лечебно-профилактического и медико-профилактического факультетов ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Результаты исследовательской работы используются практикующими врачами учреждений здравоохранения Свердловской области: Дома ребенка, ДГБ № 8, 10, 16.

Опубликовано 7 статей с использованием материалов диссертации, из них 3 опубликованы изданиях рекомендуемых ВАК, и 2 статьи за рубежом («CanadianJournalofScienceandEducation», «MedicalandHealthScienceJournal», Чехия).

### **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, 2007 г., Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологические виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, 2009 г., на российском научном форуме на Урале с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины», Екатеринбург, 2014 г.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 23 рисунками. Библиография включает 107 отечественных и 123 зарубежных источника.

## Глава 1.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕТАЛЬНОМ АЛКОГОЛЬНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Распространенность фетального алкогольного синдрома в России и за рубежом

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

Эпидемиологические данные о распространенности фетального алкогольного синдрома в России отсутствуют и это обусловлено недостаточным исследованием этой патологии.

В США распространенность ФАС [159] оценивают в пределах от 0,2 до 2,0 на 1 000 детей рожденных живыми, это сопоставимо (возможно и превышает) с другими этиологическими факторами инвалидности в детском возрасте, например, синдром Дауна, спинномозговая грыжа.

На североамериканском континенте (Мексика, США, Канада), в странах, где более полно проведены исследования, связанные с фетальным алкогольным спектром нарушений, обнаружено, что в семьях индейцев ФАС наблюдается с различной частотой: у американских 8,5 на 1 000, у канадских – до 190 на 1 000. Следует также обратить особое внимание и на такой факт, что наличие в семье одного ребенка с ФАС, увеличивает вероятность появления данной патологии у последующих детей до 770 : 1 000 [159].

Западные исследования, характеризующие эпидемиологическую распространенность ФАС, указывают на частоту появления детей ФАСН от 0,23 до 40,4 на 1 000 живорожденных [70].

Исследования, проведенные в домах ребенка г. Санкт-Петербурга, характеризуют следующую динамику ФАС: в 2000 г. – 9,3%, в 2001 г. – 8,7%, в 2002 г – 9,0%, в 2003 г.- 7,0% и в 2004г. - 7,3% [70]. По данным Ж.Л. Малаховой [53] встречаемость детей с ФАСН в общей популяции может составить 18-19 на 1000.

В настоящей реалии ФАС представляет состояние, являющееся следствием внутриутробного воздействия этанола на эмбрион в МКБ-9 и МКБ-10 (Q-86,0).

Для постановки диагноза ФАС используется несколько диагностических систем. В Университете штата Вашингтон разработана система диагностики CDC [209].

В Европе предпочтение отдают клинической классификации ИОМ (см. таблицу 1). Данная система разработана в США и применяется в англоязычных странах. По моему мнению, классификация ИОМ наиболее приемлема и удобна для применения [17, 53].

**Таблица 1.1. Признаки фетального алкогольного спектра нарушений  
Института медицины США (ИОМ)**

ФАС (имеется подтверждение употребления матерью алкоголя)	
	Задokumentировано принятие спиртных напитков матерью в антенатальный период
	Задokumentирован дефицит веса и роста
	Наличие 3-х лицевых особенностей:
	Короткая глазная щель
	Сглаженность желобка, идущего от верхней губы к носу
	Узкая верхняя губа
	Наличие структурных аномалий ЦНС

<b>ФАС (нет данных об употреблении матерью спиртных напитков)</b>	
	Нет данных об употреблении матерью спиртных напитков
	Задокументирован дефицит веса и роста
	Наличие 3-х лицевых особенностей:
	Короткая глазная щель
	Сглаженность желобка, идущего от верхней губы к носу
	Узкая верхняя губа
	Наличие структурных аномалий ЦНС
<b>чФАС (имеется подтверждение употребления матерью алкоголя)</b>	
	Задокументировано принятие спиртных напитков матерью в антенатальный период
	Наличие 2-х из 3-х критериев лицевых особенностей:
	Короткая глазная щель
	Сглаженность желобка, идущего от верхней губы к носу
	Узкая верхняя губа
	Наличие одного из приведенных ниже критериев:
	Задокументирован дефицит веса и роста
	<b>или</b> Наличие структурных аномалий ЦНС
<b>Ассоциированные с алкоголем ВПР</b>	
	Задокументировано принятие спиртных напитков матерью в антенатальный период
	Наличие 2-х из 3-х критериев лицевых особенностей:
	Короткая глазная щель
	Сглаженность желобка, идущего от верхней губы к носу
	Узкая верхняя губа

	Наличие ВПР
Ассоциированные с алкоголем нарушения нервно-психического развития	
	Задokumentировано принятие спиртных напитков матерью в антенатальный период
	Ассоциированные с алкоголем нарушения нервно-психического развития

По мнению некоторых ученых эта клиническая система представляет «золотой стандарт» для подтверждения диагноза фетального алкогольного синдрома. Ее диагностическая важность и достоверность в диагностике у детей с ФАС подтверждена в трудах Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Ефремов А.В. [55].

В случае отсутствия диагностических характерных лицевых черт ФАС (короткие глазные щели, узкая кайма верхней губы, отсутствие желобка, идущего от верхней губы к носу, они возникают при раннем внутриутробном контакте с алкоголем в 16-20 недель беременности), клиническая эффективность приведенных диагностических систем уменьшается. Возникает необходимость доказать употребление спиртосодержащих веществ матерью в период беременности. Достоверность информации, которую получают от матерей путем анкетирования или опроса очень низкая. Диагностика при использовании лабораторных методов исследования (масс-спектрометрии для определения веществ образующихся в результате метаболизма этанола - эфиров жирных кислот в волосах детей и меконии), не используются широко т.к. слишком затратны. Исходя из этого очень актуальны, в настоящее время, исследования направленные на поиск новых диагностических маркеров ФАСН.

## **1.2. Метаболизм спиртосодержащих веществ в период беременности**

Прохождение этилового спирта через плацентарный барьер независимо от сроков беременности сейчас доказано. Причем его концентрация в крови матери и плода одинакова. Кроме того, амниотическая жидкость также содержит этанол.

Злоупотребление беременной женщиной спиртосодержащими напитками приводит к более длительному, по сравнению с кровью, присутствию этанола в амниотической жидкости [96].

В результате происходит формирование «депо» алкоголя в организме плода и, как следствие, оно оказывает длительное вредное воздействие на плод.

В организме плода эмбриональные ткани и печень не способны метаболизировать этанол т.к. не сформированы ферментативные системы. Продукция печенью плода фермента АДГ происходит только во второй половине беременности, в результате этанол в неизменном виде продолжительное время находится в плазме крови и тканях плода [5]. В результате биотрансформации в организме этанола образуются более токсичные метаболиты, чем сам этанол.

Этанол и его метаболиты оказывают на организм следующие токсические действия: происходит формирование кислых продуктов, со сдвигом рН в кислую сторону, которые в целом оказывают очень негативное влияние на процессы метаболизма в организме [106]; замедляется глюконеогенез, это ведет к гипогликемии, нарушается питание нейронов головного мозга; в организме плода нарушается процесс энергообразования в клетках, в том числе в клетках центральной нервной системы; молекула этанола оказывает мембранотоксическое действие, которое основано на свойстве проникать в липидный бислой, разрушать совокупность устойчивых связей фосфолипидов и нарушать текучесть клеточных мембран, это приводит к снижению скорости синтетических процессов в медиаторных системах; происходит апоптоз нейронов как следствие быстрой активизации процессов перекисного окисления липидов, обусловленного повышением уровня кортизола и падением концентрации ионов цинка и магния в плазме крови; формируется метаболический ацидоз в результате нарушения синтеза АТФ и активизации гликолиза (NAD<sup>+</sup>-зависимых реакций клеточного дыхания); в результате большой энергетической ценности этанол содержащих напитков происходит снижение обеспечения организма другими питательными

веществами (белками, витаминами, микроэлементами и др.); не менее 15% ацетальдегида образующегося в результате метаболизма этанола взаимодействует с гемоглобином, это ведет к формированию гипоксии т.к. соединения ацетальдегида и гемоглобина почти не обладают способностью связываться с кислородом [117]; происходит запуск дистрофических процессов в органах и тканях обусловленных нарушением белкового синтеза и тканевой репарации [61].

Патогенез алкогольной эмбриопатии объясняется двумя гипотезами. Одна основывается на тератогенном влиянии этанола на плод, во второй ведущая роль отводится аутоиммунным механизмам [5].

Материнский алкоголизм, без сомнения может способствовать формированию самых разнообразных пороков у плода. Есть зависимость между временными периодами развития плода и механизмами тератогенного влияния этанола [76].

Экспериментальные исследования, проводимые на крысах, выявили волнистый ход кривой формирования дефектов у зародышей, сопровождающийся двумя максимальными всплесками в формировании дефектов. Первый всплеск формируется в период продвижения зародыша по яйцеводу (1-5 дни после оплодотворения). Второй всплеск происходит на 10-15 день развития, что соответствует сроку основного органогенеза.

У человека период основного органогенеза приходится на 3-8 неделю после оплодотворения. Кроме того, экспериментально подтверждено увеличение частоты аборт в ранние сроки беременности, снижение количества плодов, изменение соотношения между полами при введении в кормление крыс 6% раствора этанола, заменяющего 35-58% общей калорийности корма [202].

В поздних сроках эмбриогенеза влияние спиртосодержащих веществ может приводить к формированию мелких дефектов развития: аномалий ушной раковины, полидактилии и др. Кроме того, приводить к формированию отдельных функциональных нарушений работы органов и систем, в первую

очередь ЦНС, биохимических отклонений, поведенческих девиаций которые определяются после рождения.

Все это говорит о высоком риске гибели плода, обусловленном цитотоксическим эффектом, тератогенным воздействием этанола в критический период (принятие спиртосодержащих веществ в первые 4 недели беременности).

Наибольшую угрозу для плода составляет принятие спиртосодержащих веществ в период с 15 по 25 день беременности (влияние этанола приводит к отставанию клеточной миграции, особенно важно - нейронов зародышевого слоя, нарушению пролиферации нейронов, нарушению в структурной организации ЦНС).

Доказывают это и экспериментальные изыскания Ж.Л. Малаховой, проведенные в 2012 году. У детенышей крыс, получавших при кормлении 6% раствор этанола выявлены участки с меньшим количеством нервных клеток (по сравнению с нормой) в коре головного мозга, мозжечке и гипоталамусе. В сравнении с контрольной группой количество нервных клеток у новорожденных крыс, подвергшихся воздействию этанола, было меньше в 2 раза.

Воздействие этанола во втором триместре беременности приводит к отрицательному влиянию на последующее формирование и развитие головного мозга, костно-мышечной системы и кожи. В третьем триместре этанол оказывает отрицательное воздействие на головной мозг, легкие, рост плода. Эмбриотоксическое воздействие этанола на плод в данный промежуток времени направлено на нейроэндокринные и нейрохимические процессы, происходит увеличение проницаемости гематоэнцефалитического барьера и угнетение биосинтеза белка в мозге [207]. Связь между риском внутриутробного повреждения плода и объемом употребляемого алкоголя на сегодня является спорной. Приводимые данные очень противоречивы. По данным Leiber к критическому объёму алкоголя относится 60 – 80 гр. абсолютного этанола в сутки, Streissguth [207] считает – 30 гр. В тоже время, П.В. Вегхейн и Л. Лейстнер

(1996) обращают внимание не только на алкоголь. Они считают, что важно учитывать степень насыщенности ацетальдегида в крови и тканях матери и плода, которая обусловлена не только объемом спиртного и скоростью его выведения, она зависит от ферментативной активности АДГ и ацетальдегиддегидрогеназы. При низкой ферментативной активности ацетальдегиддегидрогеназы незначительные объемы этанола могут принести плоду значительный вред.

Разрушительное влияние этанола на плод происходит в результате воздействия разнообразных механизмов, объем повреждений у плода обусловлен многими факторами. К таким факторам относятся: длительность, регулярность и количество употребляемого алкоголя [110]; возраст матери; социальный статус матери (нерегулярное и неполноценное питание, курение, отсутствие медицинского контроля за беременностью и др., [93]; генотип матери и плода. Наибольшему повреждению подвержена формирующаяся центральная нервная система.

Генотип формирует степень восприимчивости ЦНС к алкоголю, в равной степени и возможность возникновения любых других врожденных дефектов [168]. Например, наличие материнской аллели дегидрогеназы алкоголя ADH2\*3 способствует наиболее полному преобразованию этанола и снижению шансов формирования ФАС [95].

Есть информация, подтверждающая возникновение нарушений в генетической структуре половых клеток в результате воздействия этанола [38].

Нарушения в генетической структуре половых и зародышевых клеток происходит на любом этапе их формирования. Ацетальдегид выступает основным фактором, оказывающим мутагенное воздействие, он может нарушать структуру ДНК и способствовать росту частоты мутаций.

При анализе печатных источников были выделены ведущие взаимосвязанные повреждающие механизмы:

1. На клеточном уровне возникают сбои в энергообразующих процессах (сбои в транспорте и метаболизме глюкозы [132], происходит угнетение синтеза ДНК и белка [183]). Нарушения в метаболизме глюкозы под воздействием этанола обусловлены снижением действенности транспортных белков GLUT 1 и GLUT 3. Последовательно ведущее к гипогликемии и падению концентрации инсулина. Оказывает влияние нерегулярное и неполноценное питание матери (энергетическое значение этанола очень велико) и запоздалое формирование эмбриональных печеночных ферментов. Singh и соавт., 1999 г. доказали в своих работах прямую зависимость размеров головного мозга плода от уровня сахара крови. Продукты метаболизма алкоголя оказывают непосредственное влияние на энергообразование в организме плода. К примеру, нарушается работа митохондрий, являющихся ведущим источником клеточной энергии, при воздействии на них свободных радикалов. Это приводит к изменениям в работе сократительных белков, регулирующих внутриклеточное движение, страдает в первую очередь аксональный транспорт и как следствие происходит нарушение функции всего нейронала [213].

2. Отклонения от нормального протекания ассоциативных процессов в клетке (нарушается цикл функционирования клетки: нейрогенез и глиогенез, синаптогенез и миграции клеток) [194]. Алкоголь влияет на скорость деления клеток, снижает синаптическую плотность в молекулярном слое коры, вызывает раннее преобразование радиальной астроглии в астроциты, как следствие расстраивается перемещение вновь образованных нейронов на место их постоянного размещения в мозге [87]. Еще один существенный механизм отрицательного воздействия алкоголя на структуру и функции развивающегося мозга – это расстройство работы медиаторов мозга (в первую очередь глутамата и серотонина) на первичных этапах нейроонтогенеза, стимулирующих формирование мозга. Происходят изменения как количественно, так и функционально рецепторов NMDA, на которые воздействует глутамат. Данный

фактор оказывает влияние на когнитивные и поведенческие нарушения. Экспериментально доказано большое снижение числа нейронов, это обуславливает прекращение транспортировки информации между нейронами [54]. В результате функциональные изменения на уровне клеток приводят к формированию токсического повреждения во всех тканях организма.

3. Происходит дестабилизация процессов упорядочивания генной экспрессии.

Дестабилизация генной экспрессии возникает в результате влияния алкоголя на структурные элементы, участвующие в транскрипции, транспортировке сигналов, производстве, депонировании и экскреции экстрацеллюлярных сигнальных факторов. Взаимодействие факторов транскрипции (TFs) и промоторных частей гена управляет транскрипцией. Этанол нарушает процесс передачи генетических сведений от ДНК к мРНК при концентрации в больших количествах или в конкретные сроки онтогенеза или обе причины могут оказывать воздействие вместе.

Немаловажным механизмом мутагенеза является недостаток антиоксидантов (фолиевая кислота, цинк, витамины А и Е, железо, селен). Возможной основой кранио-лицевого дисморфизма является апоптоз клеток обусловленный недостатком ретиноловой кислоты на фоне внутриутробного воздействия этанола [184].

Эмбриогенез всегда сопровождается взаимодействием двух факторов: наследственного (генотип конкретной особи) и эпигеномного – последующую дифференцировку обуславливает влияние на клеточные популяции внешнего факторов (в том числе алкоголя).

4. Нарушение взаимодействия между клетками [195]. Биологические мембраны благодаря своей высокой чувствительности подвержены самым разнообразным нарушениям, к структурно-функциональным повреждениям мембран можно отнести транспортные, функционально-метаболические и

структурные – они обусловлены различными неблагоприятными воздействиями, в том числе и этанолом. В каждом конкретном случае необходим детальный анализ причин формирования структурно-функциональных нарушений, т.к. нет единой последовательности их развития. Этанол легко проходит клеточную мембрану, воздействуя на липидные компоненты мембраны и меняет ее физические свойства. В результате происходит изменение физико-химических свойств и состава мембран, извращение метаболизма и падение жизненно важных энергозависимых процессов. Длинноцепочечные жирные кислоты под воздействием этанола могут образовывать этиловые эфиры, последние способны преувеличить действие этанола по дезорганизации функции клеточной мембраны. Искажается постоянный сигнал: меняется восприимчивость рецепторов и их число, разрушается форма рецепторов и их липидное окружение и др. Клеточный ответ на управляющий сигнал в результате этих отклонений может быть значительно искажен.

5. Изменение функции факторов роста [144]. Большое количество факторов роста воздействуют на функцию репродукции организма женщины и оказывают значительное влияние на процесс формирования тканей эмбриона [15].

Трансформирующий фактор роста (ТФР- $\beta$ ) на начальных этапах эмбриогенеза принимает непосредственное участие в миграции и изменении клеток эмбриона. Y. Ogura и соавт. опытным путем доказали важность тромбоцитарного фактора роста при развитии эмбрионов мышей. Органогенез не может обходиться без факторов роста. Исследования патологии плаценты, проведенные M. Faxen и соавт. [218] подтверждают связь повреждений рецепторов плаценты эпидермального фактора роста (ЭФР) и нарушениями плаценты при ЗВУРП. Авторы [131] некоторых исследовательских работ выявили прямую связь повышенной концентрации в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста (ИФР) в течение беременности и размерами новорожденного. В свою очередь D. Hill и соавт. [217] нашли прямую связь концентрации в

сыворотке крови будущей матери фактора роста фибробластов-2 (ФРФ-2) и размерами плода начиная со II триместра беременности, а так же непосредственно перед родами. М. Jojovic и соавт. (1998) обнаружили при исследованиях культуры эмбриональной ткани крыс стимулирующее действие ЭФР и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) на развитие плацентарной ткани.

Доказано, что увеличение концентрации любого из приведенных выше факторов стимулирует увеличение всей плацентарной площади. Рост площади обменной поверхности плаценты со стороны плода обеспечивает СЭФР за счет роста, более чем в два раза, области трофобласта и кровеносных сосудов.

Исследования, проведенные Ж.Л. Малаховой [53], показали, что TGF- $\beta$ 1 у беременных женщин, имеющих пристрастие к алкоголю, по концентрациям десятикратно превышает таковые у абстинентных беременных: 71, 7 нг/мл и 6,6 нг/мл соответственно (средние показатели). Теоретически следовало бы ожидать снижение TGF- $\beta$ 1, повышение же, очевидно, связано с имеющимся блоком рецепторов к ФР, в результате действия этанола. Эти данные были подтверждены и в эксперименте на крысах. При этом исключалось возможное влияние таких состояний, как гестозы, патология репродуктивной системы, экстрагенитальные заболевания, которые часто сопутствовали беременности женщин, употребляющих алкоголь (TGF- $\beta$ 1 в группе алкоголизованных животных составил  $M = 187,9$  нг/мл, в контрольной  $M = 129,7$  нг/мл,  $t = 2,68$ ,  $p < 0,02$ ).

6. Смерть пораженных клеток в следствие апоптоза [196] и окислительного напряжения [197, 208].

Апоптоз запускается этанолом в результате блокировки протективных эффектов факторов роста нервных клеток и ИФР. В результате токсического действия алкоголя происходит нарушение распределения нейронов в мозге, в результате они не могут сформировать качественную и количественную полноценность осуществления связи между собой, при этом происходит их немедленное уничтожение. Уничтожение осуществляется самыми разными

механизмами. Описаны следующие формы гибели клеток под воздействием внешних и внутренних факторов, это автофагоцитоз, автолизис, апоптоз, некроз, параптоз. Для алкоголизма более характерен апоптоз.

Под влиянием значительного количества самых разнообразных внешних воздействий может быть неправильно активирован процесс апоптоза, который приведет к повреждению тканей. Толчком может послужить гипоксия, отсутствие факторов роста, токсические воздействия или активация рецепторов гибели клеток (Fas). Эти стимулирующие влияния гибели клеток возрастают в результате активации значительного количества механизмов сигнальной трансдукции, она на внутриклеточном этапе чувствительности ведет к активации биосинтеза BH3-протеинов.

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. Этанол повреждает генную экспрессию bcl-2 тем самым активирует апоптоз у плода. Часть BH3-протеинов (примером может быть Bid) непосредственно олигомеризуются с Bax-подобными протеинами для упрощения проникновения в митохондрии. Впоследствии это ведет к выбросу большого количества факторов апоптоза, включая Smac/DIABLO, цитохром c, эндонуклеазу G, фактор индукции апоптоза (AIF) и Omi в цитозоль. Smac/DIABLO (Hid, Grim и Reaper) нейтрализуют IAP, Endo-G расщепляют ДНК, AIF и Omi гидролизуют белки и катализируют разрушение ДНК. Освобождение цитохрома упрощает формирование многомерного белкового комплекса – апоптосомы состоящей из Apaf-1 (CED-4/Dapaf-1 аналог) и каспазы 9. В отсутствие летальных стимулов IAP останавливают формирование апоптосомы и активность каспазы-3. При формировании апоптосомы, происходит активация эффекторной прокаспазы (CED-3 и drICE аналоги), такие как прокаспаза-3,

формируя активные ферменты, разрушающие белки-мишени в клетках, способствуя апоптозу. В экспериментах, проводимых на цыплятах и мышах, выявлена активация апоптоза и в сердце [140, 141]. В литературе отмечается частое сочетание ФАС с пороками развития сердца: ДМПП, ДМЖП, тетрадой Фалло [148].

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается и оксидативным стрессом, активацией процессов перекисного окисления липидов. Свободные радикалы модифицируют структуру ДНК и травмируют клеточные мембраны, в том числе митохондрий и играют тем самым важную роль в патогенезе ФАС [133]. 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 [28].

7. Дополнительные повреждающие источники, к ним относятся: ишемия [198], образование ацетальдегида (Giavini E., Broccia M.L., Prati M. et al., 1992; [152], изменение плацентарной функции [117].

Функции плаценты весьма разнообразны: дыхательная, питательная, транспортная, метаболическая и другие, к тому же она относится к важному эндокринному органу, обеспечивающему выработку гормонов, способствующих формированию плода и приготовлению к родам матки.

Плацента и плод, представляющие собой единый организм, проявляют активную реакцию на негативные факторы, воздействующие на них. Ацетальдегид и этанол, воздействуя на сосуды плаценты, приводят к их частичному запустеванию, это ведет к уменьшению обеспечения плода всем необходимым. Специфика кровоснабжения плода ведет к росту повреждения его этанолом. Ацетальдегид и этанол через плаценту проникают в пупочную вену, из нее 20-40% крови (обходя печень) через венозный проток проникает в нижнюю

полую вену. В результате значительный объем алкоголя и метаболитов алкоголя проникает в мозг и сердце плода. Этанол в печени плода обезвреживается неэффективно, т.к. активность ферментов-окислителей печени плода соответствует 20% активности ферментов взрослого человека. Основной экскреторный орган плода – плацента и почки, поэтому продукты распада этанола и сам этанол через почки попадают в амниотическую жидкость и при заглатывании ее плодом вновь всасываются у него в кишечнике. Возврат этанола через кишечник и замедление кровотока в плаценте женщин, постоянно употребляющих алкоголь, приводят к длительной циркуляции алкоголя в плазме крови плода и возрастанию его токсического воздействия.

В исследованиях проведенных Norigucht и соавт. было обнаружено значительное снижение кровяного давления и развитие ацидоза у плода при введении алкоголя на эмбриональном кровотоке обезьян третьего триместра (2-4 г/кг), в материнском организме отмечались незначительные изменения.

Во время беременности у женщин, принимающих спиртное, возникает первичная недостаточность плаценты, проявляющаяся в виде: гипоксического синдрома - 90,5% случаев, задержке развития плода - 15,5% случаев, антенатальной гибели плода - 9,5% случаев [81]. В результате уменьшаются плодно-плацентарный коэффициент и масса плаценты, развиваются инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы, происходит нарушение микроциркуляции в спиральных артериях. Деструктивно-пролиферативные процессы в плаценте ведут к нарушению ее основных функций, часто в виде хронической фетоплацентарной недостаточности. В результате формируется ЗВУРП (фетопатический эффект - [80].

Морфологические девиации, обнаруженные в большом количестве работ [16,181], проявлялись в виде: уменьшения толщины плаценты; появление кистозных изменений; ишемические очаги в тканях плаценты возникшие в различные сроки; наличие участков в которые не поступает материнская кровь;

отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях. Были выявлены недостаточная гестационная перестройка эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий; диффузная лейкоцитарная инфильтрация, местами с некрозом подлежащей ткани; развитие феномена “тощей” пуповины в 47% случаев; массивное отложение солей кальция в плацентах; преобладание промежуточно-зрелых ворсин (47%) и промежуточно-незрелых ворсин (22%); склероз стромы ворсин. Воздействие этанола ведет к возбуждению деятельности плаценты, возрастанию компенсаторно-приспособительных и метаболических процессов. Вначале просматривается излишняя активация деятельности плаценты и задействование всех существующих компенсаторных возможностей, на смену которым приходит угнетение и дезорганизация основных функций, далее формирование необратимых деструктивных процессов [15].

Алкоголь способствует развитию гормонального дисбаланса в период беременности, происходит уменьшение уровня тиреоидных и глюкокортикостероидных гормонов, оказывающих влияние на воспроизведение ДНК в клетке (Эванс, 1988). Необходимо выделить способность этанола увеличивать проницаемость плацентарного барьера для различных веществ, также обладающих токсическим действием. Ацетальдегид, результат превращения этанола, способен формировать белковые комплексы. Которые способствуют активации ферментов, снижению репарации ДНК, воспроизводству антител, исчерпанию резерва глутатиона, возрастанию токсичности митохондрий, расстройству связывания кислорода и рост воспроизводства коллагена. Все эти изменения способствуют отставаниям в росте и развитии плода.

Проведенные исследования по токсичности ацетальдегида для эмбрионов мышей, показали наличие у выживших плодов замедления роста, нарушения в формировании и работе ЦНС, лицевого диморфизма не обнаружено.

Токсическое воздействие алкоголя и продуктов его распада усугубляет соматическую патологию матери, ухудшает существующее проблематичное

состояние внутриутробного развития плода, возрастает риск осложнений течения беременности и родов. Неблагоприятный внутриутробный период, осложнения в период родов способствуют формированию патологий новорожденного, приводит к появлению у ребенка проблем в нормальной жизнедеятельности, формированию инвалидности и социальной дезадаптации.

Наличие других вредных факторов у матерей, употребляющих спиртные напитки способствует еще большему ухудшению условий развития плода. Сочетание поступления никотина с приемом алкоголя способствует замедлению роста плода почти в 2 раза [97], если сравнивать только с приемом алкоголя и в 3-4 раза увеличивают риск рождения ребенка с ЗВУРП. Спиртные напитки формируют алкогольную зависимость у плода с 18 недели беременности и вызывают рождение ребенка с клиникой абстинентного синдрома.

В грудном молоке происходит накопление этанола, его концентрация на 10% больше, чем в плазме [97].

Другая гипотеза патогенеза алкогольной эмбриофетопатии, показана в исследованиях Elizabeth J., Kovach. D., A.N. Messingham [97] - происходят изменения хемотаксиса и образование макрофагов у людей, злоупотребляющих спиртным, формируются антитела к собственным тканям организма.

Хронический алкоголизм характеризуется формированием аутоиммунного ответа в результате разрушения мозговой ткани и как следствие ведет к освобождению мозговых протеинов (антигенов)-S-100. Не исключено, что иммунный ответ на S-100 в период развития плода у матерей алкоголичек может являться фактором, ведущим к нарушениям процесса формирования мозга плода. Подтверждена тропность S-100 к нейронам, находящимся в состоянии интенсивного формирования, следовательно, иммунный ответ на S-100 в период беременности может быть маркером риска развития ФАС.

Можно сделать вывод о подверженности эпигенетическому влиянию и тератогенному (токсическому) воздействию на плод алкоголя и, как результат,

формирование ФАС. Но морфологические изменения и клинические нарушения в организме непостоянны. Остаются нерешенными вопросы о роли различных факторов в нарушении обменных процессов с учетом воспитания больных в различных условиях (УИТ или в семье).

### **1.3. Клинические проявления фетального алкогольного синдрома**

Биомаркеров ФАС в настоящее время нет, в связи с этим значительная роль в постановке диагноза принадлежит структурно-функциональным отклонениям. Клинические данные ФАС можно разделить на 3 группы: структурные и функциональные изменения ЦНС; дисморфизм лицевого черепа; отклонения в физическом развитии.

К основным клиническим отклонениям, характеризующим ФАС, относят диссонанс роста и массы возрасту ребенка (в 97%). Воздействие этанола на плод с 1-ой по 8-ю недели беременности имеет четкую связь с нарушениями, касающимися массы тела, длины тела и окружности головы новорожденного [128]. Задержка развития в пренатальный период в большей части касается роста. Средние данные по массе и росту детей с ФАС при рождении соответствуют 2250г и 44 - 46см. Для детей с ФАС характерно, что отставание в росте не компенсируется в младенческом и детском возрасте.

Типичным для черепно-лицевого дисморфизма (в 94%) являются короткие глазные щели, сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы.

Со стороны ЦНС выявляются структурные, неврологические и функциональные нарушения в 90%.

К структурным нарушениям относят микроцефалию (в 85%), врожденные аномалии мозга, выявленные при нейровизуализации (гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела, неполная голопроэнцефалия и т.п.).

Неврологические нарушения характеризуются задержкой двигательного и речевого развития (в 81%); нарушениями тонкой моторики; зрительные и слуховые нарушения (в 26%) в виде косоглазия, астигматизма, нейросенсорной тугоухости; расстройства пищевого поведения и сна (неправильные циклы – [207]).

Функциональные нарушения характеризуются существенным отставанием в успеваемости и освоении навыков от детей той же возрастной группы и соответствующей школьной программы. У этих детей выявляются гиперактивность, затруднения при переходе от одной деятельности к другой, проблемы в формировании социальных навыков. Наиболее характерное проявление ФАС - это задержка умственного развития.

Средний уровень IQ составляет 64 – 70, что соответствует легкой степени нарушения, но здесь отмечается высокая индивидуальная вариабельность. Так, дети с выраженными дисморфическими нарушениями имеют средний IQ около 54, с умеренными – 67, с легкими – 81. Как правило, связь между признаками дисморфогенеза и интеллектуальными нарушениями стойкая и мало вариабельная.

Характерная особенность детей с ФАС - на когнитивные и речевые расстройства не влияют особенности обучения и воспитания. В дальнейшем нарушения интеллекта, поведенческие расстройства, нарушения общения, тревога, дисфория формируют стойкую дезадаптацию или приводят к инвалидности.

Использование Denver Test у детей с ФАС, в работах Б.Е. Микиртумова, характеризует снижение всех тестовых показателей: тонкая моторика - выполнение 19%, крупная моторика – 34%, речевые задания – 7%, навыки социальной адаптации – 38%. IQ по Wechsler снижен на 35% (65-70 баллов); синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) характерен для 74-80% детей.

Для детей с ФАС характерны бедная грамматика, чтение и письмо, они имеют невыразительную речь - для поддержания диалога им приходится использовать невербальные обороты. Данные дети не способны учиться на предыдущих ошибках, импульсивны, эгоцентричны, ни чем не сдерживаемы, ничего не боятся, не способны к абстрагированному мышлению. Они не могут выявить причинно-следственную связь, им очень сложно приспособиться к окружающей социальной среде, не раскаиваются за свои поступки. Отсутствие результата нередко приводит к истерикам. У них нет чувства «опасности». Низкая координация часто приводит к травмам. Эти дети часто имеют высокий болевой порог. Кроме того, у детей с ФАС выявлены такие нейроповеденческие и аффективные отклонения: повышенная отвлекаемость, возбудимость, агрессивность, дисциплинарные нарушения, аутизм и необучаемость. Для детей с ФАС характерны моторная, умственная и социальная задержки развития. Незначительное воздействие этанола в антенатальный период приводит к снижению показателей интеллекта, по крайней мере, до 6-летнего возраста.

Пороки развития в результате тератогенного воздействия этанола могут возникать в любых органах и системах: в 47% наблюдаются пороки развития половых органов; дефекты костной ткани в 45% - среди них сколиоз, радиоульнарный синостоз, косолапость, аномалия klippel-feil, сложные нарушения ШОП; атриовентрикулярные пороки в 28% - врожденные пороки сердца – ДМПП, ДМЖП, легочная гипоплазия артерий и прерывание дуги аорты, типа А [69].

Фетотаксическое действие алкоголя в последствии приводит к частой заболеваемости у детей с ФАС, это обусловлено нарушением хемотаксиса, образованием макрофагов и цитокинов.

В результате продолжительного изучения больных с ФАС выяснилось, что с возрастом происходят изменения в лицевом дисморфизме, при формировании половой зрелости обнаружить лицевые изменения становится сложнее. Поэтому

эти факторы надо использовать при обследовании в раннем возрасте. При своевременной ранней диагностике увеличивается достоверность поставленного диагноза. Дети с ФАС в подростковом возрасте имеют склонность к воровству, употреблению спиртных напитков и наркотиков, к депрессии и самоубийству. Для них характерна бедность суждений, возможность опасных сексуальных действий. Им присуща большая склонность к преступлениям, они не могут контролировать денежные средства.

Перинатальная смертность детей с ФАС в первую очередь обусловлена гипоксией плода, асфиксией, функциональной незрелостью и гипотрофией, тяжелых врожденных пороков.

Большое количество научных исследований за рубежом говорит о значительной заинтересованности во многих странах данной патологией. В России подобные исследования проводятся в недостаточных количествах, есть одиночные статьи и рекомендации [69], одна глава в монографии Пальчика и И.П. Шабалова [69], кандидатская диссертация Бубнова А.А. [17] и докторская диссертация Малаховой Ж.Л. [53].

Вопросы диагностики, патогенеза и эпидемиологии ФАС у медицинских специалистов в мире значительно разнятся, не исследованными остаются вопросы генетической предрасположенности детей к ФАС.

#### **1.4. Поиск новых диагностических критериев фетального алкогольного синдрома**

Для исследования патогенетических особенностей антенатального воздействия этанола на плод необходим поиск доступных биологических маркеров ФАС, отвечающих следующим требованиям: неинвазивность методики исследования, ее простота и доступность; экономическая целесообразность

(отсутствие сложного, дорогого оборудования и расходных материалов, высококвалифицированного персонала); не создающая неудобств обследуемому. Указанным требованиям (маркером медицинской генетики) отвечают особенности дерматоглифической картины - характер папиллярных узоров на пальцах и ладонях (дерматоглифов).

Так называемая «гребневая» кожа – это сложный рисунок кожи на ладонной части кистей и пальцев рук. Гребешки формируют индивидуальные рисунки для каждого человека, не меняющиеся в течение жизни т.к. наследственно сформированы - это позволяет рассматривать ряд признаков, характеризующих генетическую информацию. Преимущество гребневой кожи перед другими анатомическими факторами неоспоримо:

- 1) она включает в себя различные признаки, имеющие диагностическое значение;
- 2) имеет качественные и количественные характеристики;
- 3) легко может исследоваться в общей клинической практике [226].

Формирование гребневой кожи происходит из общего с нервной системой эмбрионального зачатка. Начинается формирование кожного рисунка, одновременно с нервной системой, с 4-й недели развития эмбриона и заканчивается на 13-й неделе, остается постоянным в последующей жизни. Развитие кожного рисунка определено генетически [230], но его формирование подвержено воздействию различных экзогенных факторов и генетической сопротивляемостью этим воздействиям. Любые мутации генов в период развития эмбриона ведут к изменениям обменных процессов, закладки и дифференциации органов, находят отражение в формирующемся кожном рисунке [222].

Общность эмбрионального происхождения дермальных элементов и ЦНС позволило признать возможным наличие специфических признаков дерматоглифики, связанных не только с неврологическими и психиатрическими заболеваниями, но и с патологией функционирования ЦНС при ФАС. [225, 228].

При исследованиях получено подтверждение связи части дерматоглифических узоров с некоторыми параметрами ЭЭГ [19].

Дерматоглифику можно использовать как надежный инструмент морфогенетических изменений, в том числе в изучении межполушарной асимметрии мозга человека [223].

Сегодня уже доказано существование прямой связи между кожным рисунком и особенностями хромосомного набора индивидуума [18], а так же возможностью определить адаптированность индивидуумов к условиям их существования в социуме [13].

Подтверждена взаимосвязь между характерными чертами кожного рисунка и соматическими заболеваниями – онкологическими, сердечно-сосудистыми, профессиональными, туберкулезом, сахарным диабетом и др. [74].

Таким образом, возможность применения дерматоглифики в клинической практике для выявления заболеваний в настоящее время стало реальностью. В настоящее время для диагностики более 100 заболеваний используется анализ дерматоглифической картины, как отечественными, так и зарубежными исследователями [99, 33].

ФАС развивается у детей, чьи матери употребляли спиртные напитки в период беременности. В тоже время, не у всех новорожденных, чьи матери употребляли спиртное, развивается диагностический симптомокомплекс ФАС. И наоборот, ФАС может проявляться у детей «малопьющих» матерей. Исследования, посвященные изучению механизмов воздействия этанола на плод, не дают однозначного ответа на вопрос об избирательной поражаемости. Действует ли этанол на генетический аппарат плода или оказывает токсическое действие на ЦНС плода? Изучение дерматоглифической картины при ФАС возможно поможет найти ответ на этот вопрос.

В единичных исследовательских работах, найденных мной, приводятся данные о имеющихся у пациентов с ФАС характерных проявлениях дерматоглифического

рисунка, подтверждающих присутствие генетического фактора в формировании данной патологии. В исследованиях [225] показано увеличение частоты встречаемости центрального и промежуточного положения осевого трирадиуса при эмбриопатии у пациентов с ФАС. Эти же авторы показали влияние этанола на функциональную асимметрию ладонного гребневого счета, обнаружили асимметрию пальцевых папиллярных рисунков при ФАС.

Таким образом, исследование дерматоглифического рисунка у детей с ФАС имеет насущную актуальность для более точной диагностики этой патологии. Это позволит, по нашему мнению проверить гипотезу о неспецифическом токсическом действии этанола на плод и возможности эпигенетического воздействия нарушений ЦНС на морфогенез дактилоскопического рисунка в антенатальном периоде.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная исследовательская работа проведена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (кафедра детских болезней лечебного факультета, зав. кафедрой – д.м.н., Малахова Ж.Л.), государственном казенном учреждении здравоохранения Свердловской области «Специализированный дом ребенка», Институте иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (лаборатория иммунопатофизиологии, зав., д.м.н. Якушева М.Ю.) в период с 2011 по 2014 гг. Всего обследован 171 ребенок. Возраст обследованных детей от 1-го месяца до 4-х лет. Из них 122 – это дети, воспитанники ГКУЗ СО «СДР» Свердловской области, и 49 детей, посещающих физиологические ДДУ.

Данное исследование проводилось в 4 этапа, в соответствии с целями и поставленными задачами, применялась диагностическая система ИОМ (США) антенатального воздействия алкоголя. Данная система была апробирована на кафедре детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ [17. 53].

На 1-ом этапе был проведен ретроспективный скрининг детей, воспитанников ДР, (n=122) по анамнестическим данным оценивались физические показатели детей при рождении. По результатам проведенного исследования было выделено 2 выборки: основную выборку составили 55 детей, у которых при рождении были низкие показатели массы, длины тела, окружности головы (диагностические критерии ФАС - m, l, ОГ меньше 10 перцентили); контрольную выборку составили 67 детей, у которых m, l, ОГ при рождении были больше 10 перцентили.

Рис. 2.1. Дизайн исследования (2011-2014) г.

## 1. Ретроспективный скрининг

Физического развития 122 детей дома ребенка при рождении.

основная группа – 55 детей (физические характеристики < 10 перцентили)

оонтрольная группа – 67 детей (физические характеристики >10 перцентили)

## 2. Проспективный скрининг

оценка физического развития на момент осмотра (+ оценка лицевого дисморфизма у 122 детей ДР)

1 группа - 31 ребенок с ФАС;

2 группа - 20 детей с чФАС;

3 группа - 31 ребенок с неФАС.

## 3. Проспективный скрининг

обследование детей по выделенным группам:

**Денвер – тест II** – 122 чел.; **тандемная МАСС-спектрометрия** – 31 чел.; **ПЦР** мутаций генов CYP2E1, ADN1B, ALDH2 – 20 чел.; **отоакустическая эмиссия** – 88 чел.; **исследование органов зрения** – 34 чел.; **ЭЭГ** – 69 чел.; **УЗИ** внутренних органов – 122 чел.; **УЗИ сердца** – 122 чел.; **НСГ** – 122 чел.; **ЭКГ** – 122 чел.

**Дерматоглифическое обследование – 98 чел.**

**(49 детей дома ребенка**

**и 49 детей из физиологических ДДУ).**

На 2-й этапе (проспективном) была проведена оценка физических данных на момент осмотра (m, l, ОГ), а затем проведена морфометрия лица (оценивались размер глазной щели, выраженность желобка верхней губы и ширина верхней губы). По результатам 2-го этапа исследования были сформированы 3 группы: 1 группа - дети с ФАС (n=31), у которых были выявлены низкие (< 10 процентиля) показатели физического развития при рождении и на момент осмотра, а также низкие показатели морфометрии лица; 2 группа – дети с чФАС (n=20), имеющие низкие (< 10 процентиля) показатели физического развития при рождении и на момент обследования, а также низкие показатели морфометрии лица, но эти дети не имели полного комплекса диагностических критериев ФАС; 3 группа - это дети неФАС (n=71), не имеющие диагностических признаков ФАС.

На 3-м этапе (проспективном), были выполнены клинические и лабораторно-инструментальные обследования детей по всем (ФАС, чФАС и неФАС) выделенным группам.

На 4-м этапе было проведено дерматоглифическое обследование 49 детей с ФАС и чФАС и 49 детей, посещающих физиологические ДДУ (группа сравнения).

По результатам проведенного ретроспективного учета антропометрических данных детей дома ребенка при рождении (I этап) были сформированы 2 группы: 1-я группа - это дети, имеющие при рождении ЗВУР – основная и 2-я группа – контрольная.

Второй этап скрининга был направлен на выявление ведущего диагностического комплекса ФАС: морфологических характеристик строения лица (короткая глазная щель, узкая кайма верхней губы, выраженность желобка, идущего от верхней губы к носу). В результате были сформированы 3 группы: 1 гр. - дети с клиникой ФАС, которые имели низкие показатели физического развития при рождении и на момент проведения исследований, и низкие показатели морфометрии лица; 2 гр. - дети с клиникой чФАС, у которых имелись

низкие показатели физического развития и 1-2 низких показателя морфометрии лица (неполный комплекс), свидетельствующих о возможном воздействии на ребенка внутриутробного алкоголя; 3 гр. - дети без признаков ФАС (неФАС), это пациенты без морфологических отклонений строения лицевого черепа и с нормальным физическим развитием (контрольная).

В соответствии с полученными данными о количественных соотношениях по трем выделенным группам сделаны предварительные выводы о возможной общепопуляционной распространенности влияния внутриутробного воздействия алкоголя на развитие детей.

III этап скрининга (проспективный) - проведены комплексная оценка нервно-психического развития детей по всем 3 группам, а так же клинические и лабораторно-инструментальные исследования.

IV этап был посвящен дерматоглифическому обследованию детей.

### **Методы исследования и их объем**

1. Антропометрические исследования (масса тела, длина тела и окружность головы) проводились с использованием стандартных измерительных приборов (сантиметровая лента, ростомер, рычажные и электронные весы) по общепринятым точкам.

2. Основные лицевые аномалии документировались по трем основным параметрам: измерение длины глазной щели, ширины каймы верхней губы, и выраженность желобка, идущего от верхней губы к носу (рис. 2.2).

В соответствии с возрастом и рассовыми нормами глазные щели считались короткими, если их величина была менее 10-ой процентиля.

Фотометрия использовалась для измерения глазной щели и позволила получить более достоверные результаты (лицо ребенка фотографировалось в цифровом формате в 2-х позициях – см. рисунок 2.3.).

Рис. 2.2. Шкала выраженности диагностических критериев ФАС (особенности строения верхней губы, размер глазной щели)

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

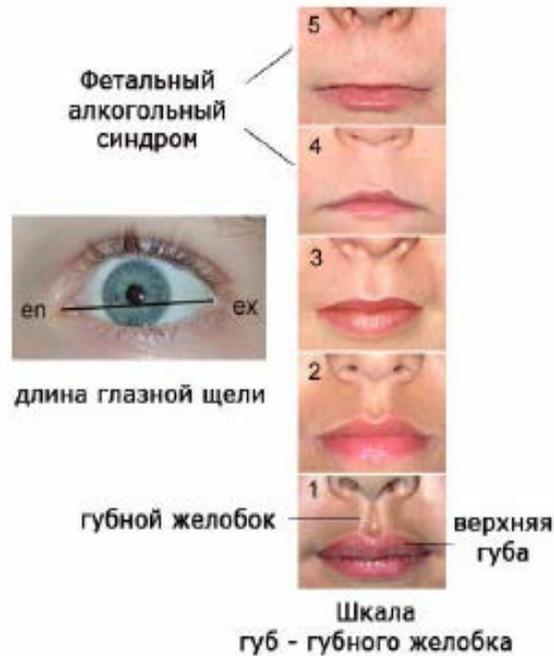


Рис. 2.3. Методика цифровой фотометрии лица в 2-х позициях



Основную группу составили дети, показатели окружности головы и ширины глазной щели у которых были менее 10 перцентилей, а показатели

ширины верхней губы и выраженности желобка верхней губы соответствовали 3, 4 или 5 рангу, исключением являлся монголоидный тип лица.

Использовались таблицы с разрешенной адаптацией показателей «WHO Child Growth Standards» (приказ МЗ РФ № 151 от 07.05.1998).

3. В основу клинико-диагностического метода были положены: анализ акушерского и гинекологического анамнеза матерей, родовой деятельности (наличие и характер отклонений), неонатального периода - его течение и развитие патологических состояний, проводимого лечения.

4. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) был использован для выявления точечных мутаций в геноме (мутаций генов алкогольного цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADN1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2) с целью определения врожденной недостаточности ферментов, отвечающих за распад алкоголя.

5. Тандемная масс-спектрометрия проводилась на аппарате Micromass Quattro micro API (Waters) с использованием готовых наборов реагентов без дериватизации «NeoBase Non-Derivatized MSMS kit» (PerkinElmer, Wallac OY, Finland). Для расчета концентраций аналитов применялся модуль «Result Viewer» программы «Specimen Gate Laboratory» (PerkinElmer, Wallac OY, Finland). Данный метод позволяет из одного пятна сухой крови определить содержание аминокислот, свободного карнитина, ацилкарнитинов и сукцилацетона. Проведение данного исследования позволило исключить около 35 наследственных болезней обмена (обусловленных дефектами обмена аминокислот, органических кислот и дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот).

6. Денверский тест II использовался для оценки психомоторного развития детей раннего возраста. Тест позволяет оценить четыре стороны поведения: общие двигательные навыки, тонкие движения, речь и личностно-социальные навыки (см. рис. 2.4).

По результатам теста психомоторное развитие определено «с задержкой» в случае:

1) по любым двум и более подуровням оценки из четырех получено два и более «негативных» ответа;

2) по одному из подуровней получен один «негативный» ответ и по этому же подуровню нет ответов «с опережением» или по одному из подуровней получено два «негативных» ответа;

*«Умеренное отставание психомоторного развития»* констатировалось:

1) имеются два и более «негативных» ответа по одному из четырех подуровней;

2) по любому из четырех подуровней получен один «негативный» ответ и поэтому же подуровню нет ответов «с опережением».

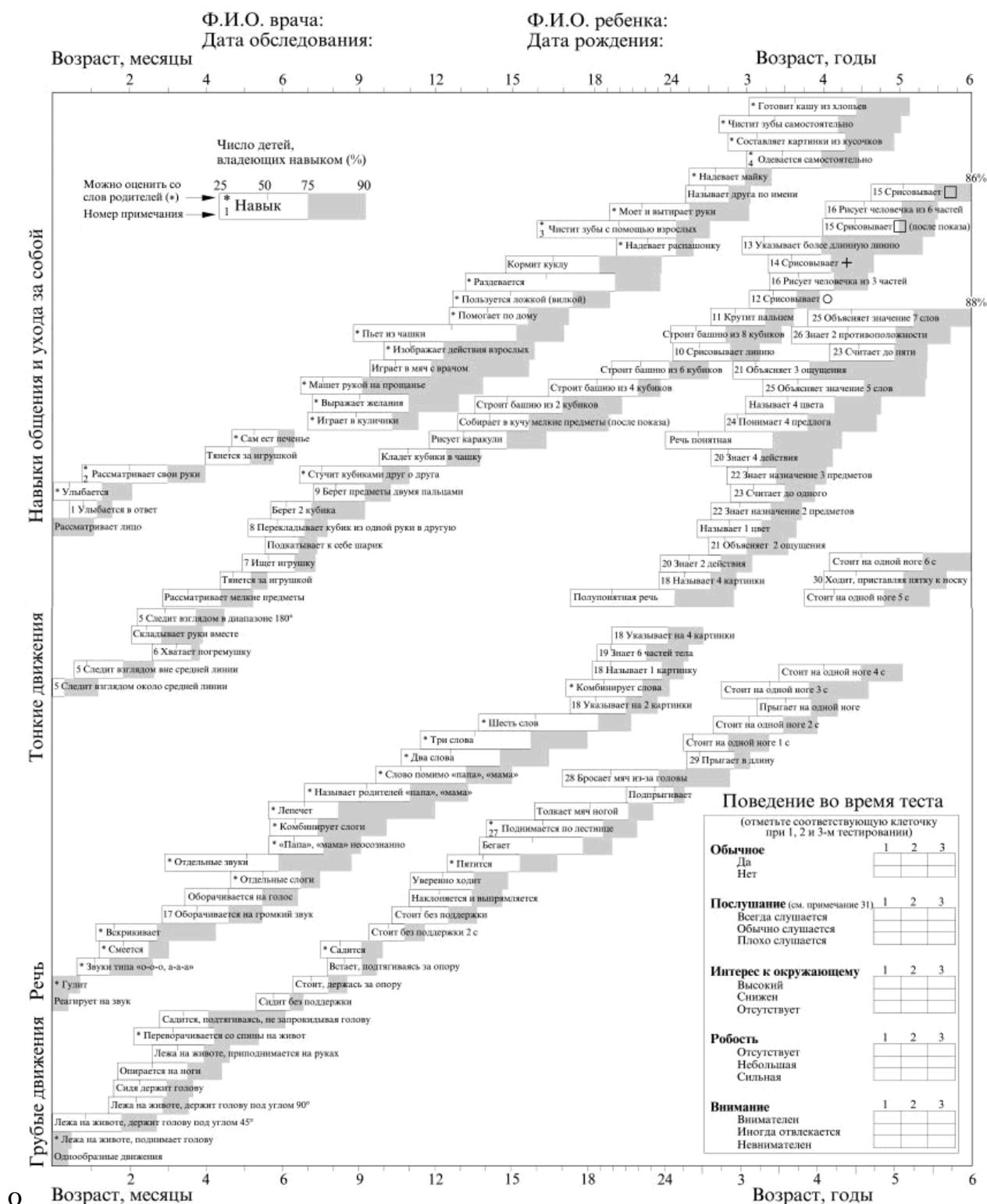
*«Нормальным психомоторное развитие»* считается (соответствующим возрасту), если результаты тестирования не укладываются в предыдущие категории.

Был проведен анализ медицинской документации: диагнозов и заключений специалистов-психоневрологов домов ребенка.

7. За основу оценки питания и развития детей ретроспективно была взята динамика стандартных антропометрических показателей, в период нахождения детей в ДР, при помощи программы «WHO Anthro» (version 3, april, 2009), см. выше. Были рассчитаны траектория и скорость роста по данным динамики показателей веса (m), роста (l) и размеров окружности головы (OG), с интервалом 3 месяца.

8. УЗИ сердца (М-эхокардиография) – на аппарате GE Vivid 3 (США), оснащенным функцией colorflow для получения изображения сердечно-сосудистой системы.

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



9. По заключениям сурдолога и окулиста была проведена оценка состояния органов слуха и зрения: на наличие врожденной патологии и функциональных

отклонений. Скрининговое сурдологическое исследование детей проведено методом регистрации отоакустической эмиссии (система AccuScreen фирмы Madsen филиала компании GN Otometrics, Дания). Скрининговое исследование дает два варианта ответа: PASS или REFER. Первый вариант – нарушения слуха у обследуемого нет, второй вариант - необходимо повторное тестирование или обследование на базе специализированного медицинского центра с использованием стационарной аппаратуры.

10. Компьютерный электроэнцефалограф «NICOLET Bravo» (США) позволяет осуществлять запись ЭЭГ с 12 электродов (с открытыми глазами) в состоянии бодрствования. На уши накладывались референтные электроды. Скорость записи данных ЭЭГ составляла 30 мм/сек. Регистрировались монополярные и биполярные данные. Анализ проводился по характеристикам основной активности, характеру усиления медленноволновой активности, наличию неспецифической пароксизмальной активности и эпилептиформной активности.

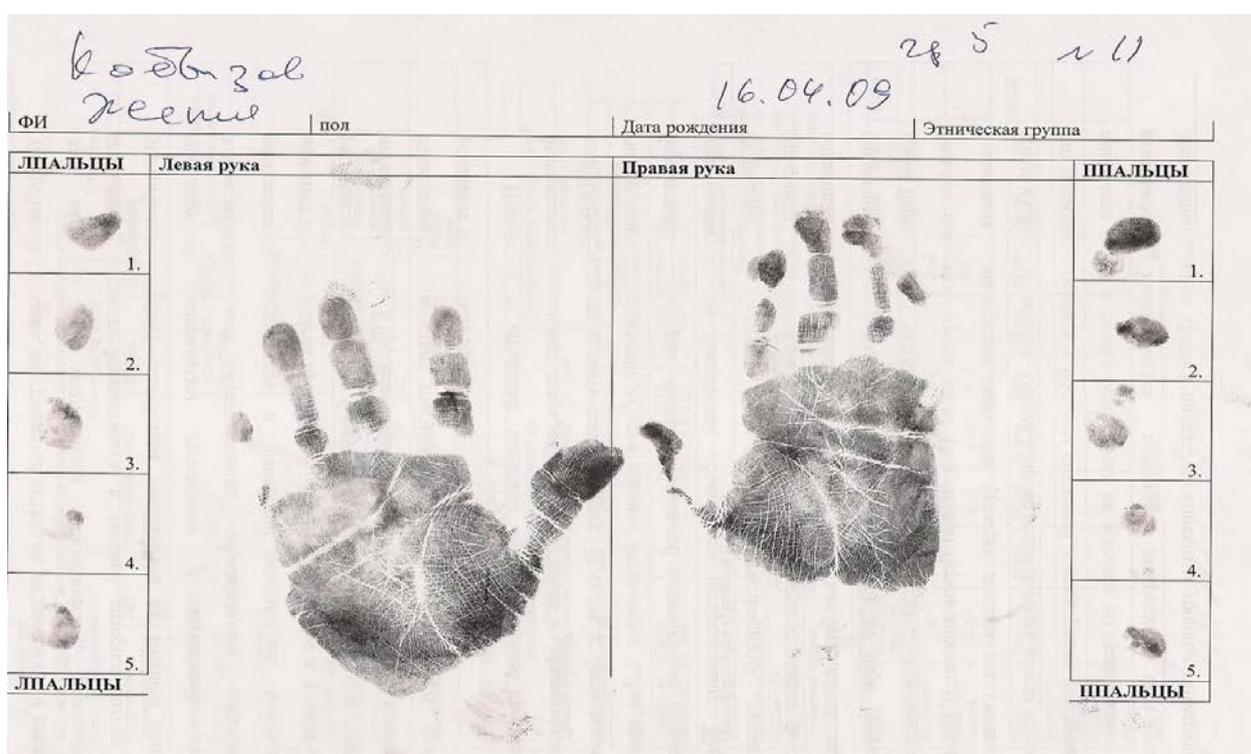
11. Для УЗИ внутренних органов и НСГ были использованы линейный и конвексный датчики, ультразвуковой аппарат «Карис плюс» (Россия, ОАО «Уральский приборостроительный завод»).

12. Электрокардиографическое исследование проводилось на аппарате Schiller Cardiovit AT-1 (Швейцария). 3-х канальный электрокардиограф, он позволяет обеспечить непрерывную регистрацию ЭКГ, сигналы от всех (12) отведений ЭКГ на нем обрабатываются одновременно.

13. Исследование дерматоглифических пальцевых и ладонных отпечатков осуществлялось аппаратно-программным комплексом «Дерматоглифика», разработанным специалистами ЗАО «Папиллон» (г. Миасс, Россия), предназначенного для получения изображений с последующей их передачей в компьютер для расшифровки с помощью специальной программы «Дерматоглифика». Следует отметить, что в связи с тяжелым неврологическим

состоянием некоторых детей с ФАС, оказалось невозможным получение отпечатков при помощи дактилоскопического сканера, входящего в аппаратно-программный комплекс. Поэтому получение отпечатков проведено по методу Гладковой Т.Д. с фиксацией на бумаге с использованием типографской краски (рис.2.5) и при помощи планшетного сканера (рис.2.6), с последующим переносом изображений в компьютерную программу «Дерматоглифика».

Рисунок 2.5. Отпечатки кистей, полученные с помощью типографской краски



Расшифровка дерматоглифических признаков проведена согласно Международной дерматоглифической классификации [224, 221]. Оценивали 41 дерматоглифический параметр, отражающий пальцевые (тип узора на каждом пальце, степень асимметрии узоров) и ладонные узоры (наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, величина угла *atd*, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых полях), т.е. практически все элементы, описываемые в медицинской дерматоглифике, за исключением различных

авторских индексов, являющихся, как правило, производными основных дерматоглифических параметров. Также из исследования был исключен «гребневый счет» (количество папиллярных линий, пересекающих прямую, соединяющую центр узора и трирадиус) в связи с невозможностью получения качественных изображений, необходимых для подсчета гребней. Это объясняется тяжелым неврологическим состоянием некоторых пациентов с ФАС. Поэтому для достоверности анализа признаки гребневого счета в данном исследовании были исключены.

Рисунок 2.6. Отпечатки кистей, полученные с помощью планшетного сканера



Для исследования были выбраны 41 дерматоглифический признак, включающие 1 количественный - величина угла atd, и 40 качественных, характеризующих пальцевые и ладонные узоры.

Дерматоглифические параметры выбраны согласно международной дерматоглифической классификации Penrose L., определяющей следующие понятия – трирадиус, типы узоров, угол atd.

Трирадиус это место схождения трех разнонаправленных потоков папиллярных линий. В зависимости от наличия и количества трирадиусов на пальцах выделяют четыре типа узоров - дуги, завитки, ульнарные и радиальные петли, двойные петли.

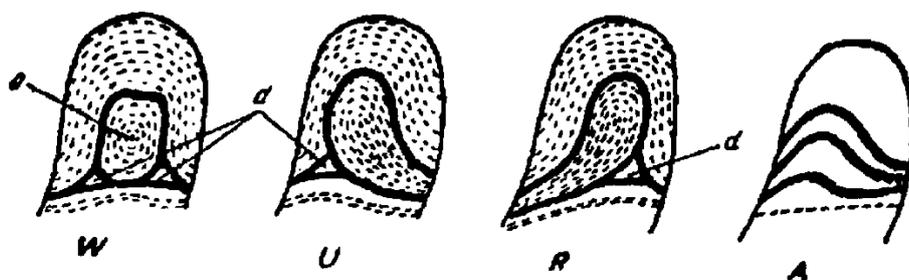
Дуга (arch) L – не имеет трирадиуса и представляет собой открытый тип узора - поток папиллярных линий пересекает пальцевую подушечку поперек.

Петля (loop) L – имеет один трирадиус и один центр узора. Представляет собой полузамкнутый тип узора - поток папиллярных линий начинается от одного края пальца, идет изгибаясь дистально к другому, но не доходя до него, возвращаются к тому краю, от которого начались, образуя петлю. Петля, открытая в ульнарную сторону называется ульнарной Lu, а в радиальную – радиальной Lr.

Завиток (whorl) W – имеет два трирадиуса и один центр. Представляет собой замкнутый тип узора – папиллярные линии идут концентрически.

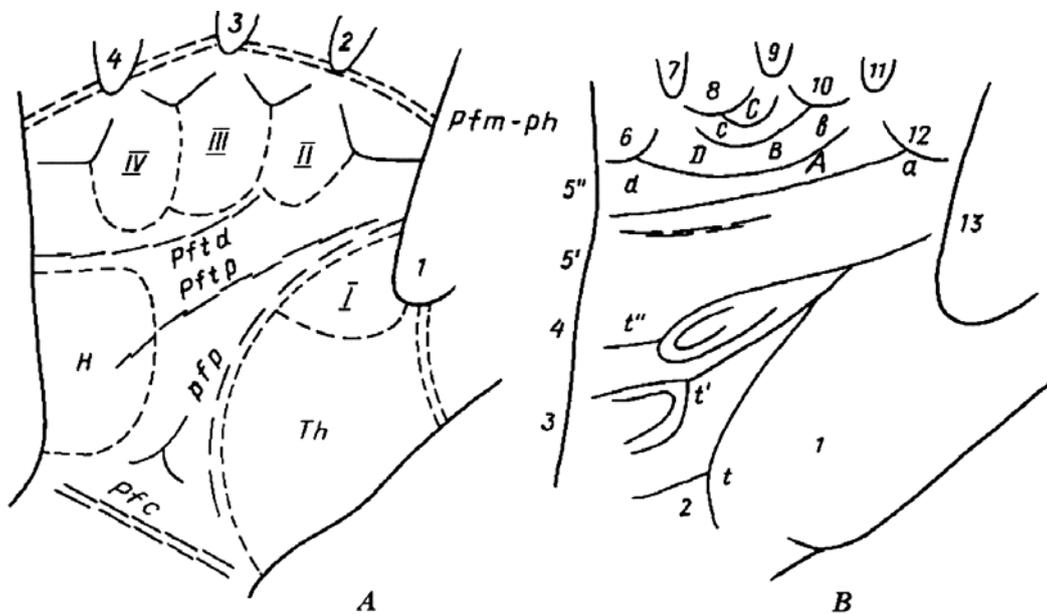
Ульнарные петли встречаются в популяции наиболее часто, реже завитки, еще реже дуги и радиальные петли (рис. 2.7)

Рис. 2.7. Типы пальцевых рисунков: W - завиток, U - ульнарная петля, R - радиальная петля, A - дуга, d - трирадиус, o – центр узора.



Ладонная дерматоглифика имеет свою топографию. На ладони выделяют осевой трирадиус  $t$  и трирадиусы  $a, b, c, d$ , расположенные под 2, 3, 4, 5 пальцами (рис.2.8). Определяли также величину угла между ладонными трирадиусами  $a, t$  и  $d$  - угол  $atd$ . Ладонная дерматоглифика также включала в себя: положение осевого трирадиуса  $t$  (карпальное, центральное, промежуточное и промежуточное боковое наличие рисунков в межпальцевых полях (петля или петля с дополнительным трирадиусом), наличие рисунков на тенаре и гипотенаре (ульнарная петля, радиальная петля, карпальная петля, завиток, спираль и следы рисунка), тип расположения ладонных линий (по классификации М.И.Вильямовской), количество ладонных линий (малое – до 5, среднее 5-10, большое – более 10) и ширина ладонных линий (более 1 мм, менее 1 мм, и нитевидные).

Рис. 2.8. Топография ладони, схема ладонных полей, трирадиусов и узоров (Cummins, Midlo, 1943)



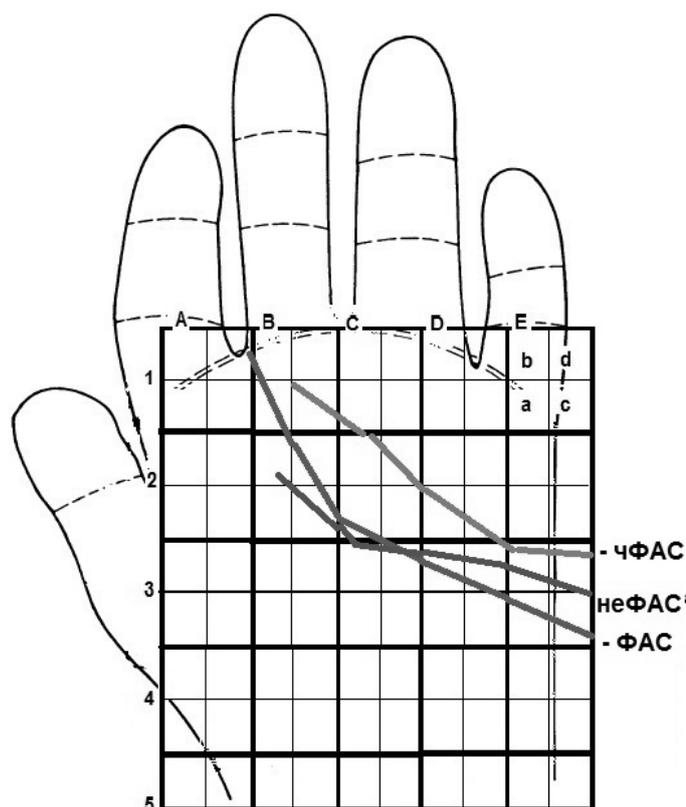
A: Th – тенар, Nth – гипотенар, 1,2,3,4 – межпальцевые промежутки, I, II, III, IV – межпальцевые поля, pfr – сгибательная складка большого пальца или I линия, pftp – проксимальная поперечная сгибательная складка или II, pftd – дистальная поперечная сгибательная складка или III, pfc – запястная сгибательная складка, pfm-ph – пястно-фаланговые сгибательные складки

B: t, t', t'' – карпальный, промежуточный и центральный осевые трирадиусы; a, b, c, d – ладонные трирадиусы; A, B, C, D – главные ладонные линии, 1-13 – ладонные поля.

(по Cummins, Midlo, 1943 г.)

Также проведено изучение топографической характеристики кожных складок с помощью координатной сетки в фотографическом редакторе ADOBE photoshop (рис. 2.9).

Рис. 2.9. Координатная сетка для изучения кожных складок



Координатная сетка располагалась на уровне проксимальной складки 3-го и 4-го пальцев. Таким образом, были созданы условия для более точной

топографической характеристики кожных складок ладони. В таблице 2.1. показано общее число исследований, проведенных у детей.

Таблица 2.1. Общее количество, проведенных обследований

№ п/п	Разновидность обследования	Число исследований
1.	Анализ физических показателей	122
2.	Оценка лицевого дисморфизма	122
3.	Исследование нервно-психического развития	122
4.	Выявление мутаций генов CYP2E1, ADN1B, ALDH2	20
5.	Обследование слуха	88
6.	Обследование органов зрения	34
7.	Электроэнцефалография	69
8.	УЗИ внутренних органов	122
9.	Нейросонография	122
10.	М-эхокардиография	122
11.	Электрокардиография	122
12.	Тандемная масс-спектрометрия	31
13.	Дерматоглифическое исследование	88

### Статистическая обработка полученных результатов

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы «STATISTICA v. 6.0». Проведена оценка как количественных (с нормальным распределением), так и качественных признаков. Оформление количественных проведено в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Качественные - абсолютной частотой встречаемости

признака и процентами. Непараметрический критерий Манна-Уитни (U) использовался для проверки предположения о равенстве средних для двух групп. Однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия t Стьюдента (для парных и непарных сравнений) был использован в виде теста для средних при сравнении полученных данных с данными группы контроля. Для анализа множественного сравнения использовался критерий t-Стьюдента с учетом поправки Бонферрони.

Критерий соответствия ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса использовался для сопоставления различий между двумя группами по качественным признакам.

При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Для корреляционного анализа был использован метод Спирмена (R).

Программа «WHO Anthro» (version 3, April 2009) использовалась для обработки всех основных антропометрических измерений (основание свободное лицензионное соглашение (WHO Software License Agreement, Department of Nutrition, World Health Organization).

Признаки, определяющие рисунки на руках, собранные в ходе исследования, представлены качественными переменными. Они оценивались по номинальной шкале. Количество позиций в номинальной шкале у большинства признаков превышает 2. Поэтому был выбран метод оценки мультиноминальной логистической регрессии, для оценки значимости межгрупповых различий в частоте встречаемости различных признаков

Всего в базе был 31 признак (дуга, петля ульнарная, петля радиальная, завиток, положение трирадиуса: 1 - карпальное, 2 – промежуточное, 3 – центральное, 4 – боковое промежуточное и т.д.), характеризующий рисунок на руках, и 2 признака-характеристики испытуемого (пол и группа).

Для оценки специфичности и чувствительности использовался метод Фишера (метод линейной дискриминантной функции).

### Глава 3.

## ХАРАКТЕРИСТИКА АНАМНЕЗА, ФИЗИЧЕСКОГО И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ

### 3.1. Характеристика морфометрических данных наблюдаемых детей

В соответствии с целями и задачами исследование проводилось в 4 этапа. На 1-м этапе был проведен сплошной ретроспективный поперечный скрининг популяции детей, воспитанников ДР (n=122).

По результатам проведенного исследования было сделано две выборки: основную выборку составили 55 детей, у которых при рождении были низкие показатели массы, длины тела, окружности головы (диагностические критерии ФАС - m, l, ОГ меньше 10 процентиля средних данных в популяции - данный стандарт регламентирован приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998 г. и приказом МЗ РФ и СР № 307 от 28.04.07 г.).

Контрольная группа рандомизирована в этих же подразделениях, составила 67 детей, у которых m, l, ОГ больше 10 процентиля альтернативных показателей массы тела, длины тела и окружности головы при рождении.

Возраст обследованных детей в диапазоне 2,5 месяца – 4 года. Средний возраст – 1 год 10 мес. Соотношение мальчиков и девочек составило 69% (84 ребенка) и 31% (38 детей) соответственно.

При подсчете количественные значения антропометрических данных представлены в виде альтернативных признаков на основе нормального распределения каждого признака.

У 53 детей масса тела при рождении  $\leq 10\%$  процентиля, 69 детей имели массу тела  $\geq 10\%$  процентиля. 45 обследуемых при рождении имели длину тела  $\leq 10\%$  процентиля, у 77- длина была  $\geq 10\%$  процентиля.

По соотношению окружности головы (ОГ) и окружности грудной (ОГр.) клетки при рождении дети также разделялись на две группы. Окружность головы

у 47 детей была  $\leq 10\%$  процентиля, у 75 -  $\geq 10\%$  процентиля. Окружность грудной клетки у 51 ребенка  $\leq 10\%$  процентиля, у 71 -  $\geq 10\%$  процентиля. Данные значения представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Количество и удельный вес альтернативных признаков у детей ДР

Анализируемый показатель	Количество (абс.)	Удельный вес признака (%)
mp $\leq 10\%$ п.	53	43,4
lp $\leq 10\%$ п.	45	36,9
ОГ $\leq 10\%$ п.	47	38,5
ОГр $\leq 10\%$ п.	51	41,8

Из таблицы 3.1 следует, что низкие показатели физического развития при рождении выявлены у большого количества детей, это указывает на задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР) по гипопластическому типу.

Результатом 1-го этапа исследования стало выявление большого процента распространенности ЗВУР у детей ДР, всего 53 ребенка, или 43,4% всех обследованных. На общепопуляционном уровне эта цифра ниже, по данным литературы – 15,9 % [102].

По нашим данным процент детей с неблагоприятным течением внутриутробного периода развития значительно выше.

В результате первого этапа сформированы две выборки: Основная - 55 детей, возможно подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, – выбраны критерии включения - диагностические признаки (при рождении m, l, ОГ меньше 10 процентиля). Среди этой группы экстремально низкая масса тела была у 9 детей (16,4%), очень низкая – у 28 детей (50,9%) и низкая масса тела - у 18 (32,7%). Необходимо уточнить, что в медицинской документации ДР информация

о доношенности или недоношенности зачастую отсутствует, поэтому данная информация не учитывалась.

Контрольная выборка, 67 детей - у них  $m, l, OG$  больше 10 перцентили альтернативных показателей массы тела, длины тела и окружности головы при рождении.

Таблица 3.2. Данные физического развития детей ДР на момент осмотра

Параметр Группа	Масса тела, кг		Длина/рост, см	
	$\leq 10\%$ п.	$> 10\%$ п.	$\leq 10\%$ п.	$> 10\%$ п.
1 гр. (с ЗВУР), n=55	39	16	36	19
2 гр., n=67	19	48	14	53

На втором этапе исследования проводилось сплошное поперечное обследование детей ДР- проведена оценка показателей: массы тела (кг), длины тела (см), ОГ, оГр. на момент осмотра. Полученные результаты сформированы в таблице 3.2

Из 55 детей основной выборки, имеющих низкие показатели физического развития при рождении, 47 или 85,4% детей сохраняют эту тенденцию в дальнейшем развитии.

Одновременно с исследованием физического развития проводилась морфометрия лица по размерам глазной щели (РГЩ) и окружности головы (ОГ) (см. таблицу 3.3).

Таблица 3.3. Результаты исследования РГЩ и ОГ

Признак Группа	ОГ, см		РГЩ	
	$\leq 10\%$ п.	$> 10\%$ п.	$\leq 10\%$ п.	$> 10\%$ п.
1 группа, n=55	37	18	36	19
2 группа, n=67	8	59	9	58

30% детей (36 из 122) с низкими показателями физического развития при рождении имеют низкие (меньше 10 процентиля) показатели РГЦ и ОГ.

Проведенная ранговая оценка ширины верхней губы (ШВГ) и выраженности желобка верхней губы (ЖВГ) позволила выявить детей с особенностями морфометрии лица, которые необходимо было объяснить.

Дети этой группы имели низкие показатели физического развития при рождении и на момент осмотра. Ранговая оценка ШВГ и ЖВГ (от 1-го до 5-го ранга) проводились в соответствии со стандартом, описанным во 2 главе. Данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Данные исследования выраженности ШВГ и ЖВГ

Признак Группа	ШВГ			ЖВГ		
	4-5 ранг	3 ранг	1-2 ранг	4-5 ранг	3 ранг	1-2 ранг
1 группа, n=55	32	7	16	31	5	19
2 группа, n=67	0	18	49	0	18	49

По результатам 2-го этапа скрининга были сформированы 3 группы:

- 1-я группа - дети с клиникой ФАС (диагностические критерии ИОМ), которые согласно выбранным диагностическим критериям имели морфологические отклонения и низкие показатели физического развития. Дети этой группы имели при рождении и на момент осмотра низкие физические показатели - менее 10% процентиля (массы тела, рост и ОГ). Морфометрия лица у этих детей на момент осмотра соответствовала ФАС: ширина глазной щели менее 10% процентиля, выраженность желобка верхней губы IV - V ранг, ширина верхней губы IV - V ранг.

- 2-я группа - дети с клиникой частичного ФАС (чФАС) - на один признак меньше (неполный комплекс) морфологических отклонений и невысокие данные физического развития, говорящие о вероятном внутриутробном воздействии этанола на ребенка.

- 3-я группа (сравнения) - дети, не имеющие клиники ФАС (неФАС) без морфологических отклонений строения лицевого черепа и нормальное физическое развитие в процессе роста.

Во всех трех группах есть недоношенные дети и дети с ЗВУР. Следует отметить, что дети с ФАС и чФАС имеют низкие темпы динамики физического развития при сравнении с контрольной группой (неФАС), это может быть свидетельством адекватности используемых нами диагностических признаков ФАСН.

### **3.2. Характеристика физического развития наблюдаемых детей**

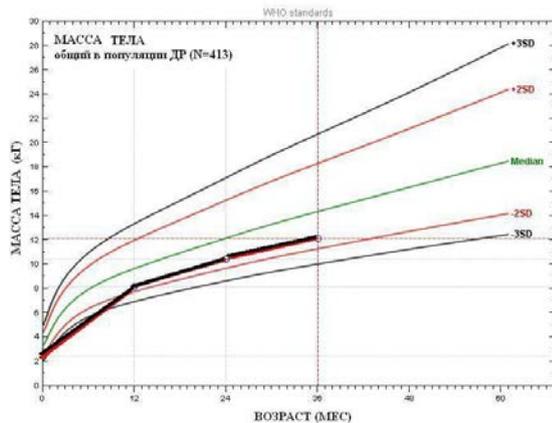
Одним из важнейших критериев здоровья является физическое развитие детей, он позволяет оценивать и прогнозировать дальнейшие изменения в здоровье детей. Генетическая программа представляет запрограммированный процесс развития, в частности рост ребенка. Данная программа задает весь цикл развития ребенка, и любые неблагоприятные воздействия в наиболее уязвимый период развития могут легко приводить к нарушениям роста. Плацента и гомеостаз матери обеспечивают развитие эмбриона и создают экологическую среду, формирующуюся из непосредственной связи с организмом матери. Любое неблагоприятное воздействие приводит к нарушению наследственной программы плода методами эпигенетических изменений. В общепопуляционной детской среде, по данным литературы, удельный вес детей с очень низкими физическими показателями колеблется, в зависимости от возраста, в пределах от 1,5 до 5%. Среди детей из семей социального риска, воспитывающихся в интернатных учреждениях, процент детей с задержкой физического развития (ЗФР) выше общепопуляционного. Очень низкое физическое развитие наблюдается у 25% мальчиков и 17% девочек. У детей, проживающих в семьях такие отклонения встречаются значительно реже, в 5-9 раз, у мальчиков 2,8% и 3,6% у девочек

[66]. В 2,2 раза чаще, чем у сверстников, воспитывающихся в семье - 88,8% и 39,5% соответственно. Причиной может быть большое количество факторов. Была проанализирована динамика физического развития детей, по выделенным группам, от рождения до 3-х лет. У всех обследованных детей ДР динамика массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ) и величина окружности головы очень показательны. Информация оформлена в таблице 3.5 и на рисунке 3.1.

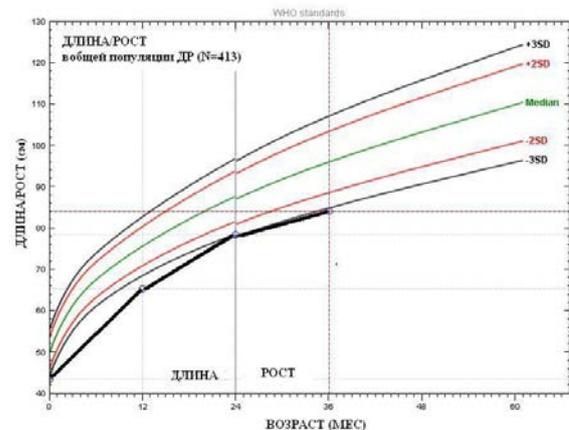
Таблица 3.5. Динамика физического развития обследуемых детей

Признак	м <sup>р</sup>	1 год	2 года	3 года
Масса тела, г	2308±450	7403±850	9875±135	11029±150
Рост, см	45±4	69,3±7	78,3±4	80,6±11
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	11,4±3	16,4±2	17,1±2	17,5±5
ОГ, см	31,0±2	43,5±1,5	45,5±3	46,7±4

Рисунок 3.1. Динамика физического развития обследуемых детей



————— исследуемая группа



————— исследуемая группа

Сравнение стандартных отклонений популяционной нормы (standard deviations-SD) с полученными данными массы тела (m) в целом по обследуемым детям дома ребенка (рис. 3.1), характеризуют их как очень низкие. При рождении показатели массы тела детей дома ребенка расположены во втором коридоре ниже второго стандартного отклонения (-SD), затем в течение 1-го года жизни

они повышаются до первого отрицательного коридора (-SD) и не меняются до 3-х летнего возраста.

Аналогично с данными длины/роста у детей ДР, при рождении показатели находятся ниже критического значения (-3SD), и фактически не меняют этого положения до 3-х лет.

При низких значениях веса-ростовых показателей значения ИМТ, у обследуемой группы ДР, при рождении располагается ниже второго коридора стандартного отклонения (-SD), к концу первого года жизни быстро повышается над первым положительным коридором (+ SD). После года ИМТ остается выше нормы.

На первом году жизни показатели ОГ резко увеличиваются, но в последующем остаются в пределах второго отрицательного коридора (-2SD).

Таким образом, можно констатировать, что при анализе средних значений антропометрических показателей, полученные нами данные соответствуют данным других ученых [66].

Не часто авторы отходят от «средних» показателей физического развития [17, 53] и выявляют конкретные причины, способствующие таким особенностям роста детей. Такое усреднение показателей создает впечатление об отставании в физическом развитии всех детей находящихся в ДР (до 98%).

Анализ, по выделенным группам, физического развития воспитанников ДР представлен в табл. 3.6 – 3.9 и на рис. 3.2 – 3.5.

Таблица 3.6. Данные массы тела (гр.) детей ДР по исследуемым группам

<b>Признак</b>	<b>м<sup>р</sup></b>	<b>1 год</b>	<b>2 года</b>	<b>3 года</b>
<b>ФАС</b>	1950±350*	6850±750*	8910±270*	10580±1050*
<b>чФАС</b>	2150±250*	8050±230	10150±170	11750±950*
<b>неФАС</b>	3050±400	9250±270	11970±650	13950±1750

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

В представленных таблицах 3.6 и рис.3.2 видны различия показателя динамики массы тела, достоверные статистически ( $\leq 0,005$ ), при сравнении 3-й контрольной (неФАС) группы и 2-х групп с признаками ФАС и чФАС от рождения до 3-х лет.

Необходимо отметить, что дети 2-х групп с признаками ФАС и чФАС (1-й и 2-й группы) за весь наблюдаемый период сохраняют массу тела существенно ниже среднего ( $\leq 3\%$  для ФАС и  $\leq 15\%$  для чФАС). В сравнении с ними у детей 3-й группы средний показатель массы тела расположен в среднем коридоре (=50th).

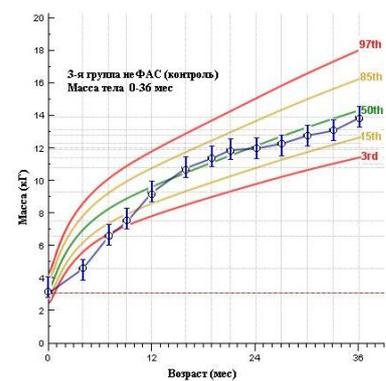
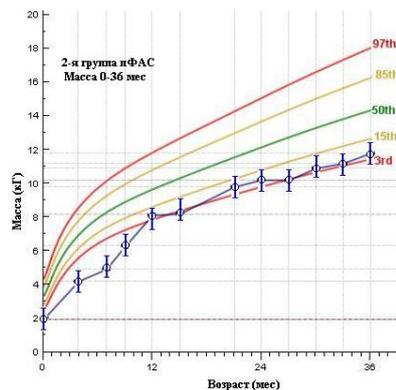
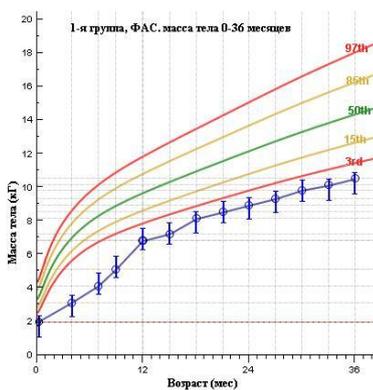
Рисунок 3.2. Данные массы тела (средние значения) детей ДР

по исследуемым группам

группа ФАС-31 ребенок

группа чФАС-20 детей

группа неФАС-71 ребенок



исследуемая группа

исследуемая группа

исследуемая группа

Эти данные подтверждают нашу гипотезу о роли алкоголя, как причины, способствующей повреждению генетической программы развития ребенка. Наличие детей с изначально измененными трофическими процессами: с нарушением прибавки массы тела, как в течение первого года жизни, так и последующие годы – до возраста 3-х лет (по нашему исследованию). Аналогичны и результаты показывающие динамику роста детей по выделенным группам (таблица 3.7 и рисунок 3.3). В группах ФАС и чФАС в течение первых трех лет

жизни показатели роста находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы.

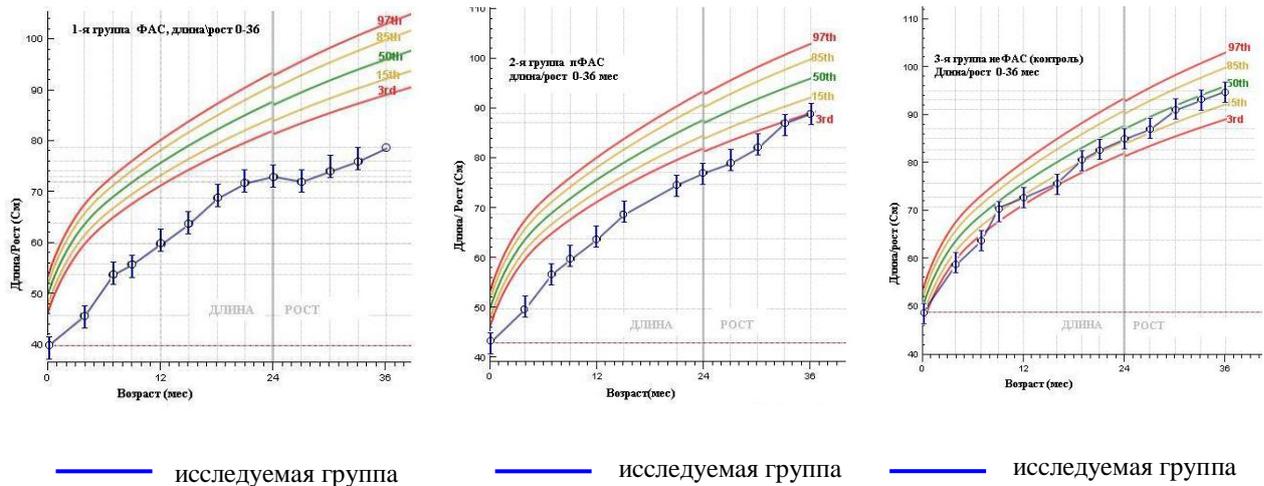
Таблица 3.7. Данные средних значений длины/роста (см) детей по исследуемым группам

Исследуемая группа	Р, см	1 год длина, см	2 года длина, см	3 года длина, см
ФАС	39±2*	59±4*	73±4*	78±6*
чФАС	42±3*	63±5*	77±3*	89±2*
неФАС	48±2	72±3	85±5	95±3

\* P > 0,01 (по отношению к неФАС)

Рисунок 3.3. Данные средних значений длины/роста детей по исследуемым группам

группа ФАС-31ребенок группа чФАС-20 детей группа неФАС-71 реб-ок



Эти данные подтверждают предположение об искажении детьми с ФАС и чФАС всей благоприятной статистики по дому ребенка.

В контрольной группе (неФАС) прослеживается сложная динамика показателей роста. На 1-м году они низкие ( $\leq 15$ ), затем увеличиваются, но не поднимаются выше 50 перцентильного значения. По моему мнению, это может свидетельствовать о воздействии других факторов на физическое развитие (рост и

масса тела) ребенка – а именно: алиментарный, госпитализм, внутриутробная гипоксия, инфекции и т.п.

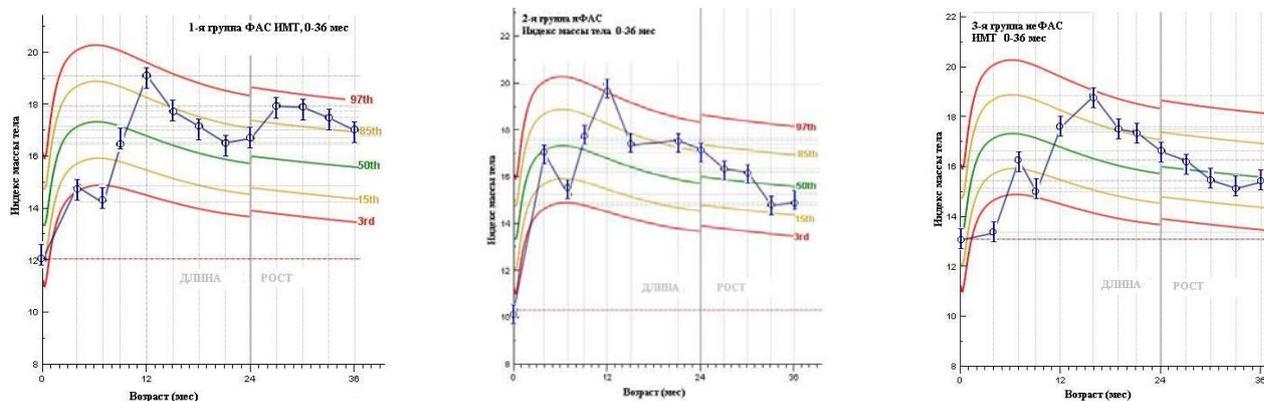
ИМТ выступает в роли интегрирующего показателя роста и развития ребенка выражающий непосредственно особенности питания ребенка, которые зависят от ряда факторов. В первую очередь от расхода энергии, внешних воздействий и что немаловажно качества и количества продуктовой корзины. В таблице 3.8 и рисунке 3.4 отсутствуют статистически существенные отличия среди анализируемых групп по показателю ИМТ. Первые 3-и года жизни воспитанники ДР, по показателю ИМТ, имеют одинаковую динамику изменений, это вероятнее всего говорит об однородных условиях развития, питания и ухода. По сравнению с группами чФАС и неФАС дети с ФАС на 3-м году жизни характеризуются более высоким ИМТ (75), что подтверждает обеспечение оптимального питания этих детей. Не смотря на это у детей группы ФАС остаются пониженными веса-ростовые данные.

Таблица 3.8. Данные ИМТ(кг/м<sup>2</sup>) по исследуемым группам

Группа	Новорожденные	1 год	2 года	3 года
<b>ФАС</b>	12±0,3*	19±0,4	19,5±0,5	17,3±0,4
<b>чФАС</b>	9,6±0,5*	16±0,3	17±0,5	16,4±0,4
<b>неФАС</b>	13,2±0,3	17,2±0,2	15,2±0,3	15,3±0,4

\*P > 0,01 (по отношению к неФАС)

Рисунок 3.4. Данные ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) по исследуемым группам  
группа ФАС-31ребенок группа чФАС-20 детей группа неФАС-71 ребенок



Проведенный нами анализ физического развития детей, представленный основными показателями физического развития, говорит о четко прослеживающейся разнице между детьми, в зависимости от их групповой принадлежности. Групповая принадлежность была определена по классификации ЮМ, это позволяет логически сделать заключение о внутриутробном влиянии алкоголя.

Полученные данные наталкивают на высказывание о токсико-метаболическом, в том числе тератогенном эффекте «внутриутробного» алкоголя. В результате воздействия «внутриутробного» алкоголя происходит изменение морфологических критериев и физических данных растущего детского организма.

Динамика изменений параметров ОГ, представленные в таблице 3.9 и рисунке 3.5 имеют двойное значение в смысле воздействия «внутриутробного» алкоголя. Они имеют статистическую достоверность ( $p \leq 0,005$ ) по всем выделенным группам.

В группе ФАС показатели ОГ в течение всего срока наблюдения находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, то в контрольной группе (неФАС) прослеживается интенсивное увеличение показателя ОГ в течение 1-го года жизни. И чаще всего в возрасте 12 месяцев у детей 3-й группы данные ОГ имеет среднее популяционное значение.

В группе чФАС, характеризующейся также низкими данными ОГ при рождении, на первом году жизни имеют интенсивную динамику роста показателей ОГ. Но в последующие возрастные периоды характеризуются низкими показателями, ниже  $\leq 15$ , это соответствует наблюдениям других авторов [99].

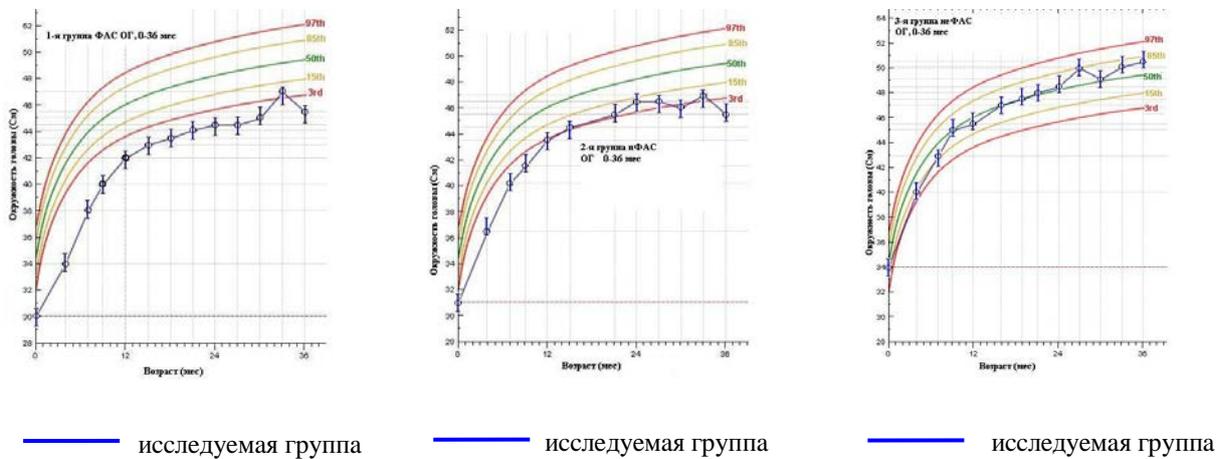
Таблица 3.9. Средние значения ОГ (см) обследуемых детей

Группа	Рожд. (см)	1 год (см)	2 года (см)	3 года (см)
ФАС	30±1,5*	42±2	44,5±3	45,5±1,5
чФАС	31±1*	43,5±1	46,5±0,5	45,5±2
неФАС	34±2	45,5±1	48,5±1	50,5±2

\* P> 0,01 (по отношению к неФАС)

Рисунок 3.5. Средние значения ОГ обследуемых детей

группа ФАС-31ребенок    группа чФАС-20 детей    группа неФАС-71 ребенок



Размер ОГ позволяет косвенно охарактеризовать объемные размеры мозгового черепа и имеет тесную связь с размерами головного мозга. Снижение интеллекта, по данным литературы, имеет четкую связь со снижением размеров ОГ [219].

### 3.3. Характеристика анамнеза, состояния здоровья и неврологического статуса наблюдаемых детей

Рассматривая различные риски рождения детей с ФАСН мы уточняли взаимодействие медико-организационных, биологических, и социальных причин. Информация о матери ребенка – сироты в большинстве случаев очень ограничена. Обусловлено это большим количеством причин, в первую очередь

тяжелым положением, в социальном плане, и женщины отказываются от своего ребенка [9]. Пристрастие матерей этих детей к алкоголю нередко обуславливают низкий социальный статус, нелегкое материальное положение, отсутствие постоянной семьи. И эти данные очень редко отражались в медицинской документации сопровождающей детей ДР.

В моем исследовании хроническим алкоголизмом, по данным медицинской документации, страдало 15 женщин, или 12,3% от всех матерей. Значительная часть беременных (45 человек – 36,9%) не состояли на учете у гинеколога, у 7 беременных (5,7%) были «домашние» роды, у 5 беременных (4,2%) роды проходили в состоянии алкогольного опьянения.

Полученные данные по возрастному составу и акушерский анамнез представлены в таблице 3.10 и на рисунке 3.6.

Таблица 3.10. Характеристика матерей наблюдаемых детей

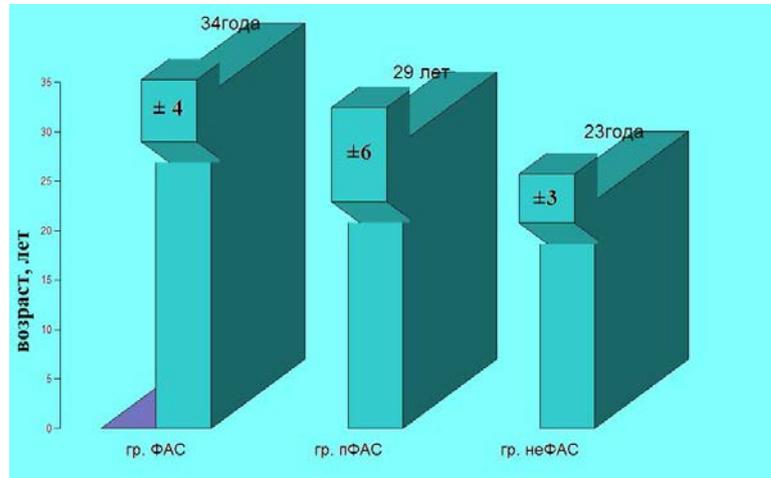
<b>Показатель</b>	<b>Матери детей с ФАС</b>	<b>Матери детей с чФАС</b>	<b>Матери детей с неФАС</b>
Средний возраст на момент рождения ребенка, лет	34 ± 4*	29 ± 6	23 ± 3
Среднее число беременностей	6 ± 2**	4 ± 2	2 ± 1
Среднее число живых детей	4 ± 2***	3 ± 1	2 ± 1
Среднее число мед. абортов	0,3 ± 0,1***	0,6 ± 0,4	0,1 ± 0,1
Среднее число выкидышей	3 ± 3***	1,2 ± 0,7	0,4 2 ± 0,1

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

Можно говорить о линейной зависимости между тяжестью проявлений внутриутробного воздействия алкоголя и возрастом матери на момент рождения ребенка. В тоже время сложно констатировать, что оказывает большее влияние биологический возраст матери или «стаж» ее алкоголизации. Такая же аналогия

прослеживается и с количеством беременностей, каждая последующая беременность увеличивает вероятность рождения ребенка с ФАС.

Рисунок 3.6. Средний возраст матерей по выделенным группам



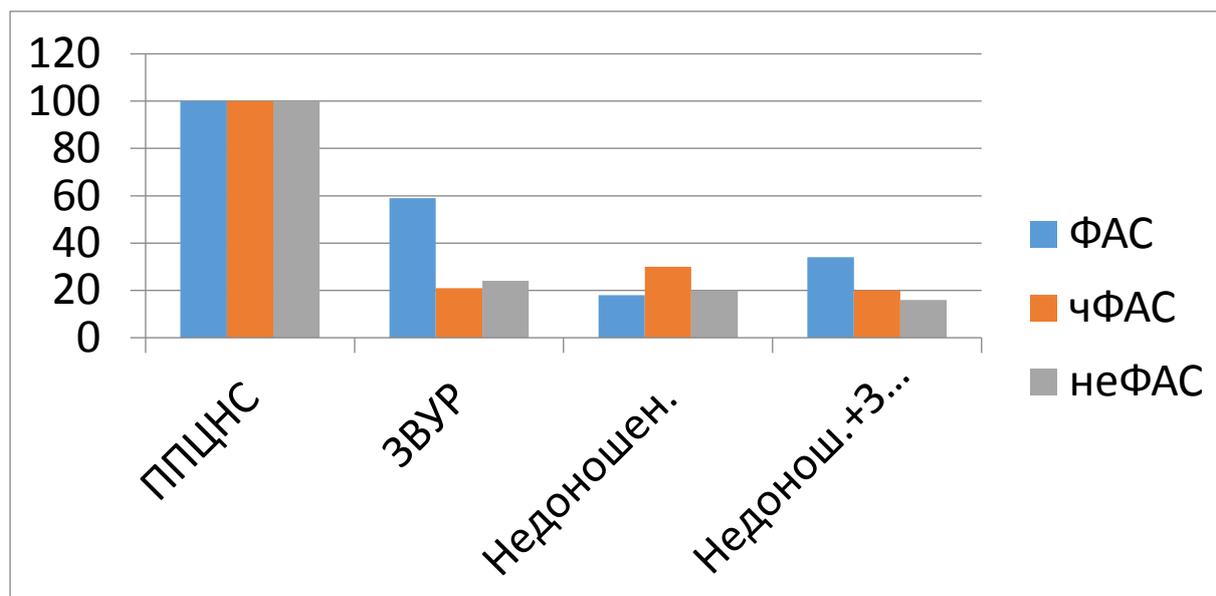
Возраст матери и количество беременностей являются факторами влияющими на риск внутриутробной гибели плода и увеличение количества выкидышей, это можно обосновать течением алкоголизма у матери, вынужденного увеличения дозы и (или) как следствие острого токсического воздействия алкоголя на плаценту и плод. Это подтверждается данными исследований других авторов как российских [53] так и зарубежных [125].

Основная часть детей поступающих в дом ребенка изначально находится в лечебных учреждениях, где они обследуются и получают необходимое лечение, после чего переводятся в подразделения дома ребёнка имея основной диагноз «Перинатальное поражение ЦНС». Все заключительные выписки из лечебных учреждений проанализированные экспертно, с учетом выделенных групп, имеют указания на ФАС у 4-х детей.

Частота основных диагнозов при поступлении в ДР представлены на рис. 3.7. Дети поступают в подразделения ДР в клинически стабильном состоянии. В тоже время срок госпитализации (см. рис. 3.8) детей по выделенным группам значительно отличается между собой. Госпитализация детей 3-й группы (неФАС) в среднем составляет 58 дней, детей 2-й группы (чФАС) в среднем – 74 дня, пребывание детей

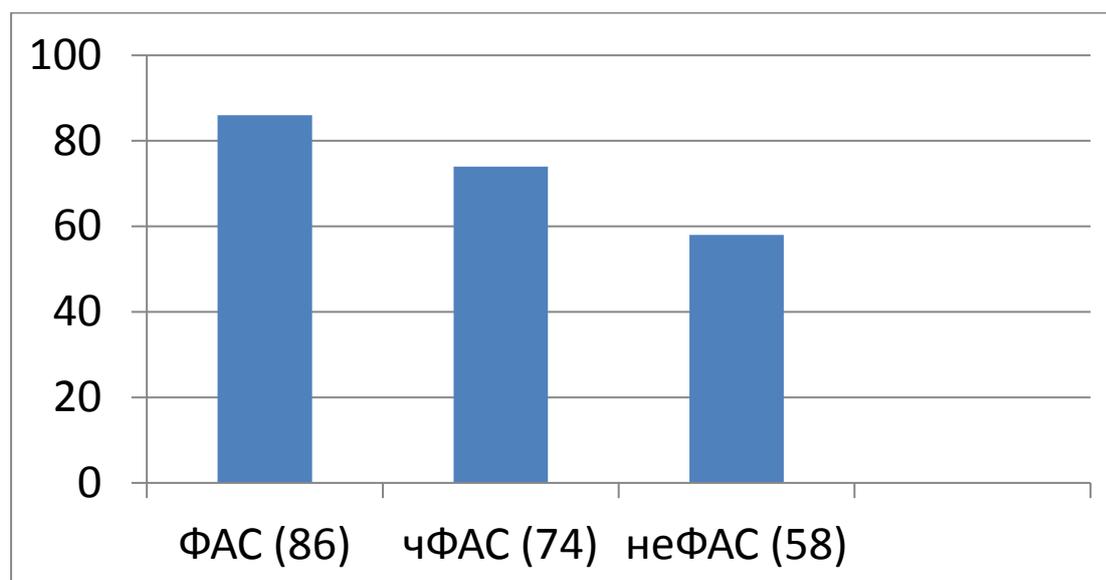
1-й группы (ФАС) составляет - 86 дней. Данное динамическое несоответствие можно обосновать сложностью достижения стабильного состояния детей с ФАС. Дети 1-й группы требуют дополнительных клинических усилий ( $p \leq 0,01$ ). Наибольшие усилия направлены на набор массы тела.

Рисунок 3.7. Распределение диагнозов по выделенным группам при поступлении в ДР



Упоминания о возможном внутриутробном воздействии алкоголя на ребенка встречаются очень редко (в 4-х выписках из историй болезни).

Рисунок 3.8. Сроки госпитализации детей (дни) до перевода в ДР



По структуре общей заболеваемости у детей ДР преобладают анемия, рахит, атопический дерматит, гипотрофия:

- анемия в 1-й группе (ФАС) - 71%, во 2-й группе (чФАС) - 50,9%, в 3-й группе (неФАС) – 19%;
- рахит в 1-й группе (ФАС) - 88,5%, во 2-й группе (чФАС) – 62%, в 3-й группе (неФАС) – 47%;
- атопический дерматит в 1-й группе (ФАС) - 11,1%, во 2-й группе (чФАС) - 19%, в 3-й группе (неФАС) - 34,2%;
- гипотрофия в 1-й группе (ФАС) - 85,7%, во 2-й группе (чФАС) – 78%, в 3-й группе (неФАС) - 12,4%.

Основная часть детей ДР с ФАС и чФАС имеют III группе здоровья, соответственно 96% и 55,81% [25, 53]. Анализ заболеваемости позволил выявить высокую частоту острых инфекций, патология респираторного тракта среди них преобладает. В течение первого года жизни у детей 3-й группы (неФАС) в среднем выявлено 4 острых инфекционных заболевания на одного ребенка, во 2-й группе (чФАС) – 5 аналогичных заболеваний, наибольшее число заболеваний приходится на одного ребенка 1 группы (ФАС) - 7 острых инфекционных заболеваний. Детей 1-й и 2-й групп можно отнести по критериям к категории часто болеющих детей. На 2-м году наблюдения данное положение можно отнести только к детям 1-й группы (ФАС).

Таким образом, дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, относятся к часто болеющим детям и имеют повышенные характеристики по фоновым заболеваниям.

Данные моих исследований характеризуют высокую частоту «порочности», связанной с ФАСН у детей из ДР. Частота пороков в группах ФАС (62,5%) и чФАС (40,6%) статистически высоко достоверны в сравнении с контрольной группой неФАС (19,6%,  $p < 0,001$ ). Пороки ЦНС являются превалирующими: в 1-й группа 53,7%; во 2-й группе – 21,8%; в 3-й группе – 12,5%. Особенности

метаболизма алкоголя, предположительно, обуславливают высокую частоту пороков ЦНС. Проникновение алкоголя в органы и ткани тем больше, чем лучше их васкуляризация, концентрация этанола в тканях определяется законами диффузного равновесия и содержанием воды в них.

Нередко пороки развития ЦНС связаны с наследственной врожденной патологией. В связи с этим я решил провести тандемную масс-спектрометрию. С помощью данного метода определялось содержание аминокислот, свободного карнитина, ацилкарнитинов и сукцилацетона, что позволяло выявить 35 наследственных болезней обмена, обусловленных дефектами обмена аминокислот, органических кислот и дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот (фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия, лейциноз, некототическая гиперглицинемия, тирозинемия, гомоцистинурия, цитруллинемия, гиперорнитинемия, недостаточность орнитинтранскарбамилазы, аргиназы, биотинидазы, синтетазы голокарбоксилазы, изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия 1-го и 2-го типа, первичная недостаточность карнитина и т.д.). Ни у одного ребенка с пороками развития ЦНС не было выявлено нарушений в обмене веществ, указанных выше.

Также ни у одного ребенка не было выявлено точечных мутаций в геноме (мутаций генов алкогольного цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADN1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2).

Что касается порочности со стороны сердечно-сосудистой системы (см. табл. 3.11), то мои данные не совпадают с приводящимися в научной литературе более высокими цифрами [125]. В 1-й группе (ФАС) врожденные пороки ССС документированы у 13 детей (41,9%), во 2-й группе (чФАС) – 5 детей (25%), в 3-й группе (неФАС) – 5 пациентов (7%).

Таблица 3.11. Встречаемость пороков развития ССС в обследуемых группах

	<b>Вариант ВПР</b>	<b>Дети с ФАС</b>	<b>Дети с чФАС</b>	<b>Дети неФАС</b>	
1.	ДМПП	4*	2	1	p<0,001
2.	Стеноз легочной артерии, клапана ЛА	2	2	1	
3.	ДМЖП	6*	-	2	p<0,001
4.	Аневризма МПП	1	1	1	

\* по отношению к гр. неФАС – контроль -

У детей 1-й группы (ФАС) по данным УЗИ сердца преобладает ДМПП и ДМЖП, во 2-й группе (чФАС) с одинаковой частотой встречается ДМПП и стеноз легочной артерии, в 3-й группе (неФАС) – ДМЖП.

Также я проанализировал данные ЭКГ обследуемых детей. Наиболее часто фиксировались ЭКГ-синдромы, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией, так называемые «пограничные синдромы». Это умеренно выраженные синусовая тахикардия (1 гр. (ФАС) – 9,7%, 2 гр. (чФАС) – 20%, 3 гр. (неФАС) – 7%, p<0,01 при сравнении 2 и 3 групп), синусовая брадикардия (1 гр. – 9,7%, 2 гр. – 15%, 3 гр. – 5,6%, p<0,01 при сравнении 2 и 3 групп), синусовая аритмия (1 гр. – 16,1%, 2 гр. – 10%, 3 гр. – 2,8%, p<0,001 при сравнении 1 и 3 групп), миграция водителя ритма (1 гр. – 6,5%, 3 гр. – 1,4%), синдром WPW (3 гр. – 1,4%).

На сегодняшний день установлено, что в детском возрасте одним из ведущих механизмов развития аритмий является нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма, приводящее к выраженной электрической нестабильности миокарда. Установлена связь между функциональным

состоянием ЦНС, ВНС и электрофизиологическими механизмами возбуждения миокарда. Подтверждают эту связь и современные молекулярно-генетические и электрофизиологические исследования, подчеркивающие сопряженность биоэлектрической нестабильности миокарда и мозга. Доказана заинтересованность одних и тех же натриевых, кальциевых и калиевых каналов в нарушении электрогенеза этих двух жизненно важных структур. Учитывая документирование высокой "порочности" ЦНС в 1 и 2 группах (1 группа 53,7%; 2 группа – 21,8%; 3 группа – 12,5%) я не могу исключить и нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма у этих детей.

### 3.4. Показатели нервно-психического развития обследуемых детей

Существует много методик для оценки нервно-психического развития детей. В данном исследовании был использован «Денверский скрининговый тест оценки развития ребенка». Данный тест удобен с практической точки зрения, он позволяет дать всестороннюю оценку нервно-психического развития детей в раннем возрасте.

Дети не разделялись по полу и возрасту, общий массив исследования составил 122 ребенка (все обследуемые дети). Результаты показаны в Таблице 3.12.

Таблица 3.12. Данные «Денвер-теста психомоторного развития детей»

<b>Выводы по результатам</b>	<b>Количественные данные по 122 исследуемым</b>
Задержка психомоторного развития	57 (46,7%)
Умеренное отставание психомоторного развития	54 (44,3%)
Соответствие возрасту психомоторного развития	11 (9,0%)

Из табл. 3.12 видно выполненное исследование у 122 детей ДР сплошной оценки общего психомоторного развития выявлена задержка развития. По группам распределяется следующим образом: задержка психомоторного развития в выраженной форме у 57 детей (46,7%), умеренное отставание психомоторного развития у 54 детей (44,3%), у 11 детей (9,0%) психомоторное развитие соответствует возрасту.

После распределения этих детей по анализируемым группам, мы видим следующие результаты (см. таблицу 3.13). 28 детей (90,3% детей в группе) относятся к 1-й группе (ФАС) среди них нет детей соответствующих норме по показателям психомоторного развития на основании «Денверского скринингового теста». Подобные данные исследования у детей 2-й группы (чФАС), 16 детей (80,0% детей в группе) характеризовались выраженной задержкой психомоторного развития. Между этими двумя группами существенных различий нет. В 3-й группе (неФАС) отмечается высокий процент отставания психомоторного развития (85,9% детей в группе), но оно соответствует в основном и достоверно ( $p < 0,005$ ) умеренному отставанию в развитии (64,8%).

Таблица 3.13. Сопоставление данных «Денвер-теста психомоторного развития детей» по исследуемым группам (122 ребенка)

<b>Исследуемые группы</b> <b>Выводы по результатам</b>	<b>ФАС</b> <b>31 ребенок</b>	<b>чФАС</b> <b>20 детей</b>	<b>неФАС</b> <b>71 ребенок</b>
Задержка психомоторного развития	28 (90,3%)*	16 (80,0%)	15 (21,1%)
Умеренное отставание психомоторного развития	3 (9,7%)*	4 (20,0%)	46 (64,8%)
Соответствие возрасту психомоторного развития	0**	0	10 (14,1%)

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

Необходимо отметить, что у детей 1-й и 2-й групп снижение показателей по всем 4 психическим сферам (социальная адаптация, тонкая моторика, общая

моторика, речь). Снижение показателей по всем 4 психическим сферам соответствует общей задержке психического развития. При этом по всем сферам средний процент выполнения заданий теста не превышает 50%. Дети 3-й группы характеризуются преимущественными отклонениями двух показателей: развития тонкой моторики и речи.

Подводя итоги данному исследованию, следует подчеркнуть, что использование «Денверского скринингового теста» дает возможность объективно анализировать комплекс нервно-психического развития детей по группам. В процессе проведения исследования позволило установить, что в группах ФАС и чФАС, столкнувшихся с внутриутробным воздействием алкоголя, задержка развития носит относительно равномерный характер. Причем задержка касается всех сфер: сенсорно-моторной, эмоционально-волевой и коммуникативной.

## Глава 4.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ

Взяв за основу результаты, обозначенные в главе 3, мы сочли обоснованным провести ряд исследований, характеризующих функциональное состояние ЦНС и основных анализаторов у человека (зрение и слух).

#### 4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга

Степень и характер изменений ЭЭГ от возрастной нормы обусловили исследование биоэлектрической активности мозга у детей ДР. Патологические показатели биопотенциалов и их размещение могут дать информацию о задержке в возрастном развитии, а также объяснить проблемы в обучении и поведении обследуемых детей.

Исследование результатов ЭЭГ было проведено у 69 детей, возраст от 18 до 29 месяцев. В 1-й группе с ФАС – 13 детей, во 2-й группе чФАС – 24 ребенка, в 3-й контрольной группе неФАС - 32 ребенка. Проведено определение частотной характеристики заключительных диагнозов по ЭЭГ, данные представлены в табл. 4.1.

Необходимо выделить, что ЭЭГ в пределах нормальных показателей выявлена только у 9 (11,1%) детей ДР. По анализируемым группам имеются важные расхождения в биоэлектрической активности головного мозга. Умеренные и выраженные диффузные изменения запротокколированы у детей в группах 1-й (ФАС) и 2-й (чФАС), в этих группах редко выявляются «усиление синхронизирующего влияния срединно–стволовых структур», данное изменение доминирует в контрольной группе неФАС (47,8%). Скорее всего, это атрибут

медленноволновой активности исходящей из стволовых структур у части детей с последствиями перинатального поражения ЦНС [10].

Таблица 4.1. Заключительные диагнозы по ЭЭГ в исследуемых группах (n=69) и их частотная характеристика.

Диагноз заключения по ЭЭГ	Анализируемые группы					
	ФАС, 13 детей		чФАС, 24 ребенка		неФАС, 32 ребенка	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭЭГ - норма	0	-	0	-	9	28,1
Незначительные диффузные изменения	0	-	0	-	9	28,1
Умеренные диффузные изменения	4	21	9	37,5	8	25,0
Значительные 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 феноменализации.	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 неФАС)

В результате роста  $\beta$ -активности лобной и лобно-височной локализации, возникают нарушения межполушарного синергизма, которые чаще наблюдаются у детей с ФАС и чФАС. Рост  $\beta$ -активности обусловлен воздействием

бензодиазепиновых рецепторов головного мозга и четкую взаимосвязь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК [36].  $\beta$ -активность в лобно-центральных областях имеет прямую связь с отставанием в речевом и психическом развитии [26]. Влияние этанола на плод приводит к реакции мозолистого тела характеризующееся выраженным уменьшением его размеров [34]. Аналогичные данные по межполушарной рассогласованности биоэлектрической активности выявлено у 34,8% детей 3-й группы.

Данные характеризующие возбуждение таламических структур ( $p \leq 0,01$ ) 69% в группе ФАС и 62,5% чФАС, обусловлены несинхронизированными бета-колебаниями высокой частоты [52]. Это может указывать на высокую активность специфических и неспецифических ядер таламуса, указывающих на дисбаланс нейро-эндокринных взаимоотношений.

У преобладающей части детей с внутриутробным воздействием алкоголя есть незрелость биоэлектрической активности головного мозга, об этом свидетельствуют: снижение функциональной лабильности головного мозга (в 1-й группе (ФАС) - 21%, во 2-й группе (чФАС) - 37,5%,  $p \leq 0,02$ ) и задержка возрастной феноменализации (в 1-й группе (ФАС) - 69% , во 2-й группе (чФАС) - 62,5%,  $p \leq 0,02$ ).

Косвенным свидетельством диффузного морфо-функционального повреждения мозга может быть отсутствие эпилептиформной активности мозга.

Таким образом, анализ биоэлектрической активности головного мозга детей указывает на особенности нейрофизиологической картины имеющейся во всех 3-х анализируемых группах. Но превалируют диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга у детей в 1-й группы и 2-й группы. Данное утверждение согласуется с результатами Денвер-теста II. Детей с ФАС и чФАС характеризуют низкие показатели по всем 4 психическим сферам (социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь) это указывает на общую задержку психического развития.

## 4.2. Характеристика слухового и зрительного анализаторов у обследуемых детей

### 4.2.1. Органы зрения

Данные литературы свидетельствуют, об аномалиях органов зрения связанных с внутриутробным воздействием алкоголя, встречающихся почти у каждого первого ребенка с ФАС (в среднем у 90 % таких детей, Stromland K., 1985). Патологии органа зрения включают в себя как серьезные врожденные аномалии (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидит, тяжелые изменения сетчатки и др.), так и незначительные в клиническом отношении аметропии [17].

Всего было обследовано 36 детей в группах ФАС и чФАС, а также 53 ребенка из контрольной группы. В 1-й группе острота зрения без учета коррекции находилась в среднем значении  $0,77 \pm 0,28$ . В 3-й группе (контрольной) острота зрения была более высокой  $0,85 \pm 0,26$ . Разброс рефракции в этих двух группах колебался от гиперметропии средней степени до миопии тяжелой степени. Эмметропия превалировала у всех обследованных детей. В группе ФАС гиперметропия превалировала в структуре аметропии, 38,9% в 1-й группе и 23,6% в 3-й группе. Астигматизм встречался чаще почти в 4 раза (26%) у детей 1-й группы (ФАС), в сравнении с детьми контрольной группы аналогичного пола и возраста (6%).

Микрофтальм 96% (неФАС – 0); птоз – 9% (неФАС – 0); косоглазие – 16% (неФАС – 3%); амблиопия – 6% (неФАС – 0),  $P < 0,001$  - все эти анатомические пороки превалировали в 1-й группе (ФАС).

По результатам офтальмоскопии картина глазного дна во всех группах соответствовала нормальной, но в 1-й группе кривой выход зрительного нерва

отмечался чаще (5 детей, 7 глаз; 7%). Эту особенность, скорее всего можно отнести к дисморфологии развития мозга.

Таким образом, аномалии зрительного анализатора являются дополнительным подтверждением клиники ФАС, помогая в диагностике заболевания. Но вместе с соматическими и психомоторными отклонениями аномалии зрительного анализатора замедляют развитие детей, утяжеляя общее состояние.

#### 4.2.2. Органы слуха

Незначительное снижение слуха может являться одной из причин отклонений в развитии ребенка. Большинство детей-сирот в ДР, в первые месяцы жизни уже имеют резко выраженную психическую депривацию, поэтому особенное значение приобретает налаживание эмоционального контакта с ребенком. Без установки непосредственного взаимодействия с ребенком не удастся достоверно выявить состояние слуха у обследуемого. При отсутствии интереса к исследователю ребенок в большинстве случаев не будет никак реагировать на звук. Метод отоакустической эмиссии (ОАЭ) был использован для исследования состояния слуха у детей подразделений ДР.

Интерпретация теста осуществляется следующим образом:

*Тест не пройден:* нет абсолютно никакой реакции во всех частотных полосах. В этом случае ребенку должны быть проведены дополнительные исследования (повторная регистрация ОАЭ, регистрация КСВП) для установления причины отрицательного результата тестирования.

*Тест пройден частично:* наличие адекватного ответа в одной или двух из выше указанных частотных полос. Обычно в таких случаях назначается повторное обследование.

*Тест пройден:* амплитуда ответа или спектра ОАЭ должны превышать уровень шума, как минимум, на 3 дБ.

По итогам исследования не прошли тест: 43% детей 1-й группы (ФАС) и 11% детей 3-й группы (неФАС) ( $P < 0,005$ ), частично пройден тест 24% детей 1-й группы и 16% детей 3-й группы. Полученные ожидаемые данные позволяют утверждать о наличии комплексных нарушений нейросенсорного аппарата, как по результатам исследования зрения, так и по результатам исследования у детей с ФАС и чФАС.

### **4.3. Результаты дерматоглифического обследования**

Пальцевые рисунки и узоры на ладонях помогают распознать, как ребенок развивался до рождения, так как узоры на пальцах закладываются на 6 – 17 неделе беременности и никогда уже не меняются. При их исследовании можно получить информацию о повреждающих факторах, которые действовали на плод.

Развитие кожи происходит из тех же эмбриональных зачатков, что и нервная система млекопитающих, ее узоры отражают морфологическую организацию мозга. Поэтому мы решили проанализировать дерматоглифическую картину у обследуемых детей. Как было сказано выше, узоры на пальцах закладываются на 6 – 17 неделе беременности, поэтому для анализа были выбраны дети с ФАС и дети с неФАС. Нами было обследовано 98 детей: 49 детей с ФАС и чФАС в возрасте от 3-х месяцев до 4-х лет, проживающих в УИТ, и 49 детей, посещающих физиологические детские дошкольные учреждения, в возрасте от 1 до 4-х лет, без проявлений ФАС (группа сравнения).

При анализе дерматоглифической картины в целом следует сказать, что нами не обнаружено изменений дерматоглифики, маркирующих генетические синдромы [58, 92]. Выявлено достоверное повышение частоты встречаемости центрального и бокового положения осевого трирадиуса ( $p = 0,003$ ), см. табл. 4.2, рис. 4.1 и 4.2 у детей с ФАС. Исследования Tillner I, Majewski [229] также

показали увеличение частоты встречаемости этих признаков при алкогольной эмбриофетопатии.

Таблица 4.2. Положение осевого триадиуса t у детей с ФАС и детей контрольной группы

	N	рука	t (%)	T1 (%)	T2 (%)	T1бок (%)
ФАС	49	ПР	73,47	12,24	8,16*	3/6,12*
		ЛР	67,35**	20,41**	10,2*	2,04
Контроль	49	ПР	89,79	10,2	0	0
		ЛР	91,83**	8,16**	0	0

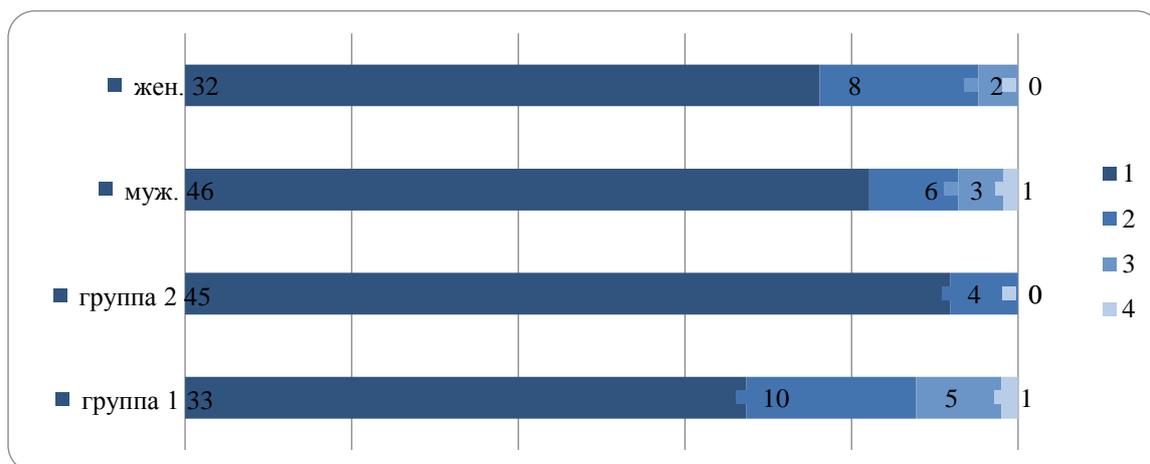
\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p = 0,003$

\*\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p < 0,001$

Рисунок 4.1. Положение осевого радиуса t на правой руке



Рисунок 4.2. Положение осевого радиуса t на левой руке



Между девочками и мальчиками статистически значимых различий по данному признаку нет. Между группами различия статистически значимы для обеих рук. У детей с ФАС (1 гр.) реже встречается значение 2, а значения 3 и 4 обнаружены только у детей с ФАС.

Полученные нами результаты перекликаются и с данными Berg С., а также Seltzer В., обнаружившим центральное и промежуточное положение осевого трирадиуса  $t$  при обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о нейродегенеративной природе нарушений ЦНС у пациентов с ФАС [220, 227].

Также мы провели морфологическое измерение ладонного трирадиуса (см. рис. 4.3).

Если провести линии от  $a$  и  $d$  к  $t$ , то образуется ладонный угол, в норме он не превышает  $57^\circ$ , а при хромосомных болезнях изменяется: 1 – синдром Патау, 2 – синдром Дауна, 3 – синдром Шерешевского-Тернера, 4 – норма, 5 – синдром Клайнфельтера. Измерения ладонного угла  $adt$  представлены в табл. 4.3.

Рисунок 4.3. Главный (осевой) ладонный трирадиус.

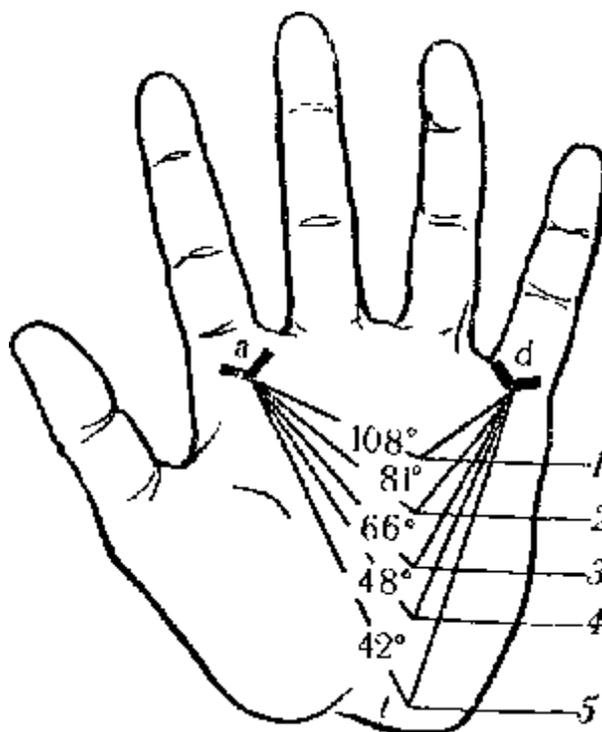


Таблица 4.3. Среднее значение ладонного угла *atd* у обследуемых детей

Пол ребенка	Значение угла <i>atd</i> (в градусах) при ФАС		Значение угла <i>atd</i> (в градусах) при ЧФАС		Значение угла <i>atd</i> (в градусах) при НЕФАС	
	правая рука	левая рука	правая рука	левая рука	правая рука	левая рука
девочки	57	56	54	51	47	46
мальчики	59	57	53	51	48	45

Наши результаты подтверждают отсутствие наследственной генетической патологии (как и Тандемная масс-спектрометрия) и свидетельствуют об эпигенетическом влиянии алкоголя на формирование фенотипа детей с ФАС.

Анализ характера пальцевых узоров показал и достоверное увеличение у пациентов с ФАС частоты встречаемости простых бездельтовых узоров – «арки», и соответственно уменьшение встречаемости сложных двух дельтовых узоров «завиток» (табл. 4.4). Согласно теории отечественного специалиста по дерматоглифике Н.Н. Богданова [13] это свидетельствует о снижении адаптивности, так как простые дуговые узоры маркируют низкий уровень биологической адаптивности, что подтверждается и частотой заболеваемости этих детей острыми респираторными инфекциями.

Анализ встречаемости рисунков на тенаре показал достоверное увеличение частоты карпальной петли и следов рисунка на тенаре только правой руки у пациентов с ФАС. Согласно данным Богданова Н.Н. [19] повышенная узорность тенара свидетельствует о нарушении электрической активности мозга и наличии «эпигенетических дееструкций», что нашло отражение в анализе ЭЭГ-картины у этих детей.

Таблица 4.4. Характер узоров пальцев рук у детей с ФАС и детей контрольной группы

Группа	n	Рука	Арка (%)	Петля ульнарная (%)	Петля радиальная (%)	Завиток, (%)
ФАС	49	ПР	4,08*	61,22	8,16	26,53*
		ЛР	4,49**	65,71	6,53	23,26
Контроль	49	ПР	2,45*	52,24	7,75	45,71*
		ЛР	3,26**	61,22	6,53	28,57

\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p = 0,003$

\*\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p < 0,001$

Обнаруженное нами у детей с ФАС увеличение рисунков на гипотенаре (см. табл. 4.5, рис. 4.4. и 4.5) и в I межпальцевом промежутке ( $p < 0,001$ ) частично подтверждается данными Wilber [231]. Полученные результаты подтверждают токсическое воздействие алкоголя на ЦНС и, как результат, возникновение метаболических нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

Таблица 4.5. Наличие рисунков на тенаре, гипотенаре и в I-IV межпальцевых промежутках у детей с ФАС и детей контрольной группы.

Дети с ФАС (n= 49)						
	Тенар (%)	I промежуток (%)	II промежуток (%)	III промежуток (%)	IV промежуток (%)	Гипотенар (%)
Правая рука	36**	4,08*	8,16	49	53,06	69,38*
Левая рука	38**	6,12	0	30,61	75,51	73,47*
Контрольная группа (n= 49)						
Правая рука	48**	0	8,16	48,97	53,06	55,1*
Левая рука	47**	6,12	0	30,61	65,3	55,1*

\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p < 0,001$

\*\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p < 0,001$

Рисунок 4.4. Рисунок на тенаре правой руки

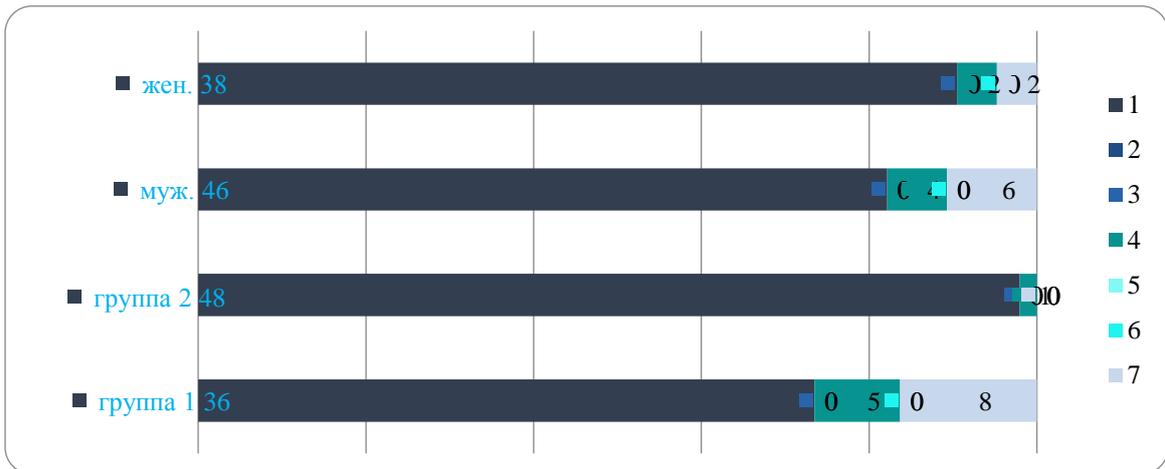
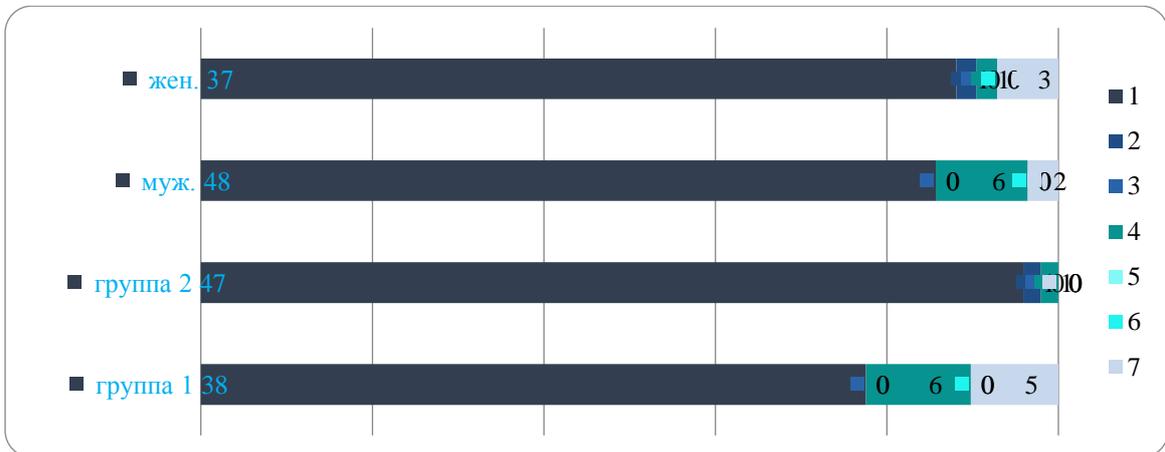


Рисунок 4.5. Рисунок на тенаре левой руки



Статистически значимых различий по данному признаку между мальчиками и девочками нет. По группам различия значимы и по правой и по левой руке: у детей с ФАС чаще встречается значение 4 и реже – значение 1, чем у детей с неФАС; значение 7 обнаружено только у детей с ФАС.

Изучение типа расположения ладонных линий показало наличие редко встречающихся 3, 5 и 6 типов линий (см. табл. 4.6), что также характерно для снижения адаптивности и эпигенетических деструкций [32].

Таблица 4.6. Тип расположения ладонных линий у детей с ФАС и детей контрольной группы

Группа	n	рука	1 (%)	2 (%)	3 (%)	5(%)	6(%)
ФАС	49	ПР	36	6	3	1**	2**
		ЛР	41	6	1	0	1
Контроль	49	ПР	41	8	0	0	0
		ЛР	45	4	0	0	0

\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p = 0,003$

\*\* различия достоверны между основной и контрольной группами,  $p < 0,001$

В исследованиях Tillner et al. [229] показано влияние этанола на функциональную асимметрию ладонного гребневого счета. Нам не удалось проверить эти данные из-за отсутствия в выборке признаков гребневого счета. Wilber E. [231] обнаружил асимметрию пальцевых папиллярных рисунков при ФАС, однако, наши данные не подтвердили этого – в контрольной группе коэффициент асимметрии составил 1,24 против 1,22 при ФАС. Некоторые расхождения с результатами предыдущих исследований могут быть объяснены различиями в выбранном дизайне и применяемых в них методах статистической обработки полученной информации.

Результаты измерения индекса ладони (ИЛ – это соотношение длины среднего пальца к продольному размеру ладани) представлены в табл. 4.7 и рис. 4.6.

***Верификационные показатели:***

ИЛ = 0,8 и меньше – короткие пальцы

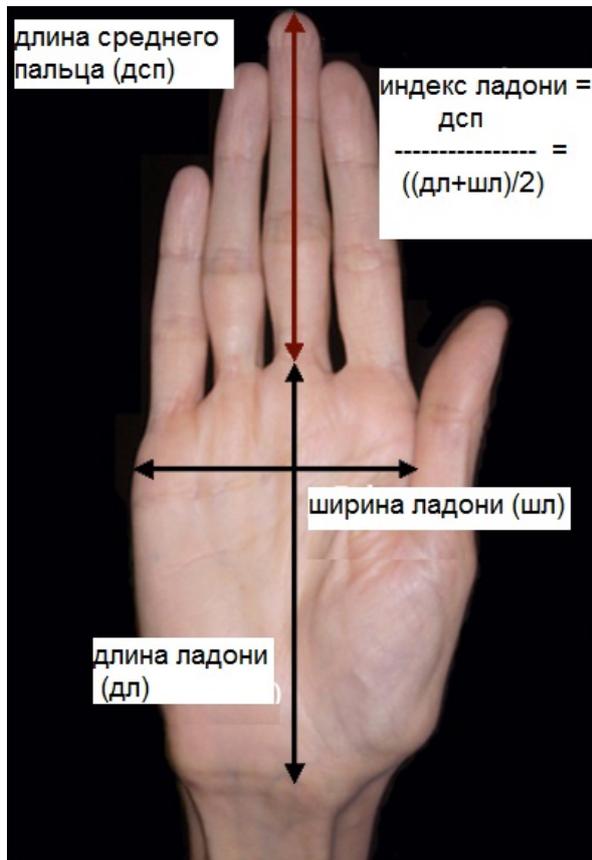
ИЛ = 0,93 и больше – длинные пальцы

При ФАС длина пальцев рук короче, чем в группе чФАС и неФАС, что свидетельствует о тератогенном влиянии алкоголя на процессы роста в антенатальный период, как это было показано в разделе 3.2 (на рост/длину, массу и ОГ).

Таблица 4.7. Среднее значение Индекс ладони (ИЛ) у детей по выделенным группам

Пол ребенка	Значение ИЛ при ФАС		Значение ИЛ при чФАС		Значение ИЛ при неФАС	
	правая рука	левая рука	правая рука	левая рука	правая рука	левая рука
девочки	0,74	0,76	0,82	0,79	0,91	0,90
мальчики	0,77	0,8	0,84	0,87	0,76	0,82

Рисунок 4.6. Измерение индекса ладони



Таким образом, можно сделать следующие выводы: во-первых, мальчики и девочки не отличаются друг от друга по частоте встречаемости того или иного признака, характеризующего рисунки на руках; во-вторых, есть только 5 признаков из 31, по которым наблюдаются статистически значимые различия между детьми с ФАС и неФАС, а именно:

1) Рисунок на 1 пальце на правой руки: значение 2 чаще встречается у детей с ФАС, чем у детей с неФАС, а значение 4 – наоборот, более характерно для детей с неФАС, чем для детей с ФАС. Заметим, однако, что по аналогичному признаку для левой руки статистически значимых различий нет;

2) Положение осевого трирадиуса  $t$  на правой и левой руках: в обоих случаях значение 3 встречается только у детей с ФАС, значение 1 встречается и у детей с ФАС и у детей с неФАС, но у последних достоверно чаще;

3) Рисунок на тенаре для правой и левой рук: в обоих случаях значение 7 встречается только у детей с ФАС, значение 1 встречается и у детей с ФАС, и у детей с неФАС, но у последних достоверно чаще.

Иными словами, в группе детей с ФАС достоверно чаще встречаются дуговые узоры на пальцах, центральное и боковое положения осевого трирадиуса, увеличение узорности гипотенара, узорности тенара на правой руке, атипичное расположение ладонных линий. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня биологической адаптивности у детей с ФАС, нарушениях электрической активности мозга, изменениях в гипоталамо-гипофизарной системе и наличии эпигенетических изменений в организме детей с ФАС, связанных с токсическим действием этанола в антенатальном периоде, что может быть использовано при постановке диагноза ФАС (специфичность = 91,8%, чувствительность = 79,6%).

## **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Неблагоприятные воздействия в периоды внутриутробного развития и родов приводят к большому отрицательному влиянию на ЦНС и психическое состояние человека, чем эндогенные и экзогенные воздействия в постнатальный период. Токсические воздействия в период беременности, к ним относятся и этанол, являются факторами однозначно приводящими к развитию различных патологий у плода. Клинические проявления у ребенка обусловленные приемом

алкоголя беременной называется фетальным алкогольным синдром (ФАС). ФАС является одной из основных причин, по данным литературы, отставания в умственном развитии.

Цель настоящего исследования оптимизация комплекса диагностики фетального алкогольного синдрома с применением дерматоглифического метода у детей раннего возраста.

В соответствии с целями и задачами исследование проводилось в 4 этапа. На 1-м этапе был проведен сплошной ретроспективный поперечный скрининг популяции детей, 122 воспитанников ДР.

В результате чего сформированы 2 выборки: Основная 55 детей – выбраны критерии включения - диагностические признаки ФАС ( $m$ ,  $l$ , ОГ меньше 10 перцентили средних данных в популяции) (данный стандарт, регламентирован приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998г. и приказом МЗ РФ и СР № 307 от 28.04.07г.).

Контрольная, рандомизирована в этих же подразделениях, составила 67 детей, у которых  $m$ ,  $l$ , ОГ больше 10 перцентили альтернативных показателей массы тела, длины тела и окружности головы при рождении.

Возраст обследованных детей в диапазоне 2,5 месяца – 4 года. Средний возраст – 1 год 10 мес. Соотношение мальчиков и девочек составило 68,9% (84 ребенка) и 31,1% (38 детей) соответственно.

При подсчете количественные значения антропометрических данных представлены в виде альтернативных признаков на основе нормального распределения каждого признака.

У 53 детей масса тела при рождении  $\leq 10\%$  перцентили, 69 детей имели массу тела  $\geq 10\%$  перцентили. 45 детей при рождении имели длину тела  $\leq 10\%$  перцентили, у 77 детей длина была  $\geq 10\%$  перцентили.

По соотношению окружности головы (ОГ) и окружность грудной (ОГр.) клетки при рождении дети также разделялись на две группы. Окружность головы

у 47 детей была  $\leq 10\%$  перцентили, у 75 детей  $\geq 10\%$  перцентили. Окружности грудной клетки у 51 ребенка  $\leq 10\%$  перцентили, у 71 ребенка  $\geq 10\%$  перцентили.

Таким образом, результатом 1-го этапа исследования стало выявление большого процента распространённости ЗВУР у детей ДР, всего 53 ребенка, или 43,4% всех обследованных. На общепопуляционном уровне эта цифра ниже, по данным литературы – 15,9 % [102].

По нашим данным процент детей с неблагоприятным течением внутриутробного периода развития значительно выше.

В результате 1-го этапа сформированы 2 выборки: Основная 55 детей возможно подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя – выбраны критерии включения - диагностические признаки (при рождении  $m, l, OG$  меньше 10 перцентили). Среди этой группы экстремально низкая масса тела у 9 детей (16,4%), очень низкая – 28 детей (50,9%) и с низкой массой тела 18 детей (32,7%). Необходимо уточнить, что в медицинской документации ДР информация о доношенности или недоношенности зачастую отсутствует, поэтому данная информация не учитывалась.

Контрольная выборка 67 детей, у которых при рождении  $m, l, OG$  больше 10 перцентили альтернативных данных массы тела, роста, окружности головы.

На 2-м этапе, выполнено сплошное поперечное обследование воспитанников ДР. На момент осмотра был выполнен анализ данных: массы тела, роста,  $OG$ ,  $OG$  груди.

Из 55 детей основной выборки, характеризующихся низкими физическими данными при рождении, 47 детей (85,4%) имеют пониженные показатели на момент осмотра.

Вместе с исследованием физического развития выполнена оценка лицевого дисморфизма по трем основным параметрам: длине глазной щели, ширине каймы верхней губы, и выраженность желобка, идущего от верхней губы к носу.

2-этап был закончен формированием 3-х групп:

1-я группа сформирована в соответствии с диагностическими критериями ИОМ, дети с классическими проявлениями ФАС низкие данные физического развития и лицевой дисморфизм. У 31 ребенка по физическим данным имел отставание по массе тела, росту и окружности головы при рождении и в момент осмотра менее 10% перцентили. Лицевой дисморфизм них соответствовал критериям ФАС: ширина глазной щели менее 10% перцентили, выраженность желобка верхней губы IV - V ранга, ширина верхней губы IV - V ранга.

2-я группа - с проявлениями частичного ФАС (чФАС) лицевой дисморфизм – неполный комплекс – нет 1 признака, 20 детей.

3-я контрольная группа нет проявлений ФАС (неФАС) нет лицевого дисморфизма и нормальные физические данные.

Во всех 3 группах есть недоношенные дети и дети с ЗВУР. Следует отметить, что дети с ФАС и чФАС имеют низкие темпы динамики физического развития при сравнении с контрольной группой (неФАС), это может быть свидетельством адекватности выбранного нами комплекса диагностических критериев ФАСН.

В общепопуляционной детской среде удельный вес детей с очень низким физическим развитием, по данным литературы, колеблется в пределах от 1,5 до 5%, в разные возрастные периоды. Среди детей из семей социального риска, воспитывающихся в интернатных учреждениях, процент детей с задержкой физического развития (ЗФР) выше общепопуляционного. Очень низкое физическое развитие наблюдается у 25% мальчиков и 17% девочек. У детей, проживающих в семьях такие отклонения встречаются значительно реже, в 5- 9 раз, у мальчиков 2,8% и 3,6 % у девочек [66]. В 2,2 раза чаще, чем у сверстников, воспитывающихся в семье - 88,8% и 39,5% соответственно. Причиной может быть большое количество факторов. Была проанализирована динамика физического развития детей, по выделенным группам, от рождения до 3-х лет. У всех обследованных детей ДР динамика массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ)

и величина окружности головы очень показательны. Сравнение стандартных отклонений популяционной нормы (standard deviations-SD) с полученными данными массы тела (m) в целом по обследуемым детям дома ребенка (рис. 3.1), характеризуют их как очень низкие. При рождении показатели массы тела детей дома ребенка расположены во втором коридоре ниже второго стандартного отклонения (-SD), затем в течение 1-го года жизни они повышаются до первого отрицательного коридора (-SD) и не меняются до 3-х летнего возраста.

Анлогично с данными длины/роста у детей ДР, при рождении показатели находятся ниже критического значения (-3SD), и фактически не меняют этого положения до 3-х лет.

При низких значениях веса-ростовых показателях значения ИМТ, у обследуемых детей ДР, при рождении ребенка находится ниже второго коридора стандартного отклонения (-SD), парадоксально, в течение первого года стремительно повышается выше первого положительного коридора (+SD). В дальнейшем ИМТ сохраняет значения, превышающее норму.

На первом году жизни показатели ОГ резко увеличиваются, но в последующем остаются в пределах второго отрицательного коридора (-2SD).

Таким образом, можно констатировать, что при анализе средних значений антропометрических показателей, полученные нами данные соответствуют данным других ученых [66].

Не часто авторы отходят от «средних» показателей физического развития [17, 53] и выявляют конкретные причины, способствующие таким особенностям роста детей. Такое усреднение показателей создает впечатление об отставании в физическом развитии всех детей находящихся в ДР (до 98%).

Необходимо отметить, что дети 2-х групп с признаками ФАС и чФАС (1-й и 2-й группы) за весь наблюдаемый период данные массы тела существенно ниже среднего значения ( $\leq 3\%$  для ФАС и  $\leq 15\%$  для чФАС). У детей контрольной

группы среднее значение массы тела располагаются в среднем коридоре (=50th), а часто имеют значения выше среднего.

Эти показатели характеризуют роль этанола в повреждающем воздействии на генетическую основу формирования организма, объясняют наличие детей с исходными патологическими трофическими процессами: дефицит массы тела и роста, от рождения и до 3-х лет. В группах ФАС и чФАС в этот период жизни показатели роста продолжают находиться ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы.

Эти данные подтверждают предположение об искажении детьми с ФАС и чФАС всей благоприятной статистики по дому ребенка.

В контрольной группе (неФАС) прослеживается сложная динамика показателей роста. На 1-м году они низкие ( $\leq 15$ ), затем увеличиваются, но не поднимаются выше 50 процентильного значения. По моему мнению, это может свидетельствовать о воздействии других факторов на физическое развитие (рост и масса тела) ребенка – а именно: алиментарный, госпитализм, внутриутробная гипоксия, инфекции и т.п.

ИМТ выступает в роли интегрирующего показателя роста и развития ребенка выражающий непосредственно особенности питания ребенка, которые зависят от ряда факторов. В первую очередь от расхода энергии, качества и количества пищи, а так же от внешних условий жизни. В таблице 3.8 и рисунке 3.4 нет статистически значимых различий между анализируемыми группами по значению ИМТ. В течение первых 3-х лет жизни детей ДР динамика изменений имеет однородную структуру, это, скорее всего, отражает одинаковые условия режима, питания и ухода за детьми.

В группе ФАС к 3-м годам жизни ИМТ несколько выше (75), чем у детей двух других групп (чФАС и неФАС), это является свидетельством оптимального питания детей этой группы. В тоже время, у них сохраняется общее снижение веса-ростовых показателей.

Проведенный нами анализ физического развития детей, представленный основными показателями физического развития, говорит о четко прослеживаемой разнице между детьми, в зависимости от их групповой принадлежности. Групповая принадлежность была определена по классификации ЮМ, это позволяет логически сделать заключение о внутриутробном влиянии алкоголя.

Полученные данные наталкивают на высказывание о токсико-метаболическом, в том числе тератогенном эффекте «внутриутробного» алкоголя. В результате воздействия «внутриутробного» алкоголя происходит изменение морфологических критериев и физических данных растущего детского организма.

Динамика изменений параметров ОГ, представленные в таблице 3.9 и рисунке 3.5 имеют двоякое значение в смысле воздействия «внутриутробного» алкоголя. Они имеют статистическую достоверность ( $p \leq 0,005$ ) по всем выделенным группам.

В группе ФАС показатели ОГ в течение всего срока наблюдения находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, то в контрольной группе (неФАС) прослеживается интенсивное увеличение показателя ОГ в течение 1-го года жизни. И чаще всего в возрасте 12 месяцев у детей 3-й группы данные ОГ имеет среднее популяционное значение.

В группе чФАС, характеризующейся также низкими данными ОГ при рождении, на первом году жизни имеют интенсивную динамику роста показателей ОГ. Но в последующие возрастные периоды характеризуются низкими показателями, ниже  $\leq 15$ , это соответствует наблюдениям других авторов [53].

Размер ОГ позволяет косвенно охарактеризовать объемные размеры мозгового черепа и имеет тесную связь с размерами головного мозга. Снижение интеллекта, по данным литературы, имеет четкую связь со снижением размеров ОГ [219].

Антропометрические данные в исследуемых группах в основной группе признаков характеризуются статистически верными различиями и особенностями. Снижение динамики роста и развития детей с ФАС при сопоставлении их с общепопуляционными показателями не может исключить тератогенное воздействие этанола на плод и экспрессию генов.

Рассматривая различные риски рождения детей с ФАСН мы уточняли взаимодействие медико-организационных, биологических, и социальных причин. Информация о матери ребенка – сироты в большинстве случаев очень ограничена. Обусловлено это большим количеством причин, в первую очередь тяжелым положением, в социальном плане, и женщины отказываются от своего ребенка [9]. Пристрастие матерей этих детей к алкоголю нередко обуславливают низкий социальный статус, нелегкое материальное положение, отсутствие постоянной семьи. И эти данные очень редко отражались в медицинской документации сопровождающей детей ДР.

В моем исследовании хроническим алкоголизмом, по данным медицинской документации, страдало 15 женщин или 12,3% от всех матерей. Значительная часть беременных (45 человек – 36,9%) не состояли на учете у гинеколога, у 7 беременных (5,7%) были роды на дому, у 5 беременных (4,2%) роды проходили в состоянии алкогольного опьянения.

Можно говорить о линейной зависимости между тяжестью проявлений внутриутробного воздействия алкоголя и возрастом матери на момент рождения ребенка. В тоже время сложно констатировать, что оказывает большее влияние биологический возраст матери или «стаж» ее алкоголизации. Такая же аналогия прослеживается и с количеством беременностей, каждая последующая беременность увеличивает вероятность рождения ребенка с ФАС.

Возраст матери, и количество беременностей являются факторами, влияющими на риск внутриутробной гибели плода и увеличение количества выкидышей, это можно обосновать течением алкоголизма у матери,

вынужденного увеличения дозы и (или) как следствие острого токсического воздействия алкоголя на плаценту и плод. Это подтверждается данными исследований других авторов как российских [53] так и зарубежных [114].

Основная часть детей поступающих в дом ребенка изначально находится в лечебных учреждениях, где они обследуются и получают необходимое лечение, после чего переводятся в подразделения дома ребёнка имея основной диагноз «Перинатальное поражение ЦНС». Все заключительные выписки из лечебных учреждений проанализированные экспертно, с учетом выделенных групп, имеют указания на ФАС у 4-х детей.

Дети поступают в подразделения ДР в клинически стабильном состоянии. В тоже время срок госпитализации детей по выделенным группам значительно отличается между собой. Госпитализация детей 3-й группы (неФАС) в среднем составляет 58 дней, детей 2-й группы (чФАС) в среднем – 74 дня, пребывание детей 1-й группы (ФАС) составляет - 86 дней. Данное динамическое несоответствие можно обосновать сложностью достижения стабильного состояния детей с ФАС. Дети 1-й группы требуют дополнительных клинических усилий ( $p \leq 0,01$ ). Наибольшие усилия направлены на набор массы тела. Упоминания о возможном внутриутробном воздействии алкоголя на ребенка встречаются очень редко (в 4-х выписках из историй болезни).

По структуре общей заболеваемости у детей ДР преобладают анемия, рахит, atopический дерматит, гипотрофия:

- анемия в группе ФАС - 71%, в группе чФАС - 50,9%, в группе неФАС – 19%;
- рахит в группе ФАС - 88,5%, в группе чФАС – 62%, в группе неФАС – 47%;
- atopический дерматит в группе ФАС - 11,1%, в группе чФАС - 19%, в группе неФАС - 34,2%;

- гипотрофия в группе ФАС - 85,7%, в группе чФАС – 78%, в группе неФАС - 12,4%.

Основная часть детей ДР с ФАС и чФАС имеют III группу здоровья, соответственно 96% и 55,81% [53]. Анализ заболеваемости позволил выявить высокую частоту острых инфекций, патология респираторного тракта среди них преобладает. В течение первого года жизни у детей 3-й группы (неФАС) в среднем выявлено 4 острых инфекционных заболевания на одного ребенка, во 2-й группе (чФАС) – 5 аналогичных заболеваний, наибольшее число заболеваний приходится на одного ребенка 1 группы (ФАС) - 7 острых инфекционных заболеваний. Детей 1-й и 2-й групп можно отнести по критериям к категории часто болеющих детей. На 2-м году наблюдения данное положение можно отнести только к детям 1-й группы (ФАС).

Таким образом, дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, относятся к часто болеющим детям и имеют повышенные характеристики по фоновым заболеваниям.

Данные моих исследований характеризуют высокую частоту врожденных пороков, взаимосвязанной с ФАСН у воспитанников ДР. Встречаемость врожденных пороков развития в группах ФАС - 62,5% и чФАС - 40,6% имеет статистически значительную достоверность в сравнении с контрольной группой неФАС (19,6%,  $p < 0,001$ ). Пороки ЦНС являются превалирующими: в 1-й группе 53,7%; во 2-й группе – 21,8%; в 3-й группе – 12,5%. Особенности метаболизма алкоголя, предположительно, обуславливают высокую частоту пороков ЦНС. Проникновение алкоголя в органы и ткани тем больше, чем лучше их васкуляризация, концентрация этанола в тканях определяется законами диффузного равновесия и содержанием воды в них.

Нередко пороки развития ЦНС связаны с наследственной врожденной патологией. В связи с этим я решил провести тандемную масс-спектрометрию. С помощью данного метода определялось содержание аминокислот, свободного

карнитина, ацилкарнитинов и сукцинилациетона, что позволяло выявить 35 наследственных болезней обмена, обусловленных дефектами обмена аминокислот, органических кислот и дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот (фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия, лейциноз, неклеточная гиперглицинемия, тирозинемия, гомоцистинурия, цитруллинемия, гиперорнитинемия, недостаточность орнитинтранскарбамилазы, аргиназы, биотинидазы, синтетазы голокарбоксилазы, изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия 1-го и 2-го типа, первичная недостаточность карнитина и т.д.). Ни у одного ребенка с пороками развития ЦНС не было выявлено нарушений в обмене веществ, указанных выше.

Также ни у одного ребенка не было выявлено точечных мутаций в геноме (мутаций генов алкогольного цитохрома CYP2E1, алкогольдегидрогеназы ADN1B, альдегиддегидрогеназы ALDH2).

Что касается порочности со стороны сердечно-сосудистой (см. табл. 3.11), то мои данные не совпадают с приводящимися в научной литературе более высокими цифрами [125]. В 1-й группе (ФАС) врожденные пороки ССС документированы у 13 детей (41,9%), во 2-й группе (чФАС) – 5 детей (25%), в 3-й группе (неФАС) – 5 пациентов (7%).

У детей 1-й группы (ФАС) по данным УЗИ сердца преобладает ДМПП и ДМЖП, во 2-й группе (чФАС) с одинаковой частотой встречается ДМПП и стеноз легочной артерии, в 3-й группе (неФАС) – ДМЖП.

Также я проанализировал данные ЭКГ обследуемых детей. Наиболее часто фиксировались ЭКГ-синдромы, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией, так называемые «пограничные синдромы». Это умеренно выраженные синусовая тахикардия (1 гр. (ФАС) – 9,7%, 2 гр. (чФАС) – 20%, 3 гр. (неФАС) – 7%,  $p < 0,01$  при сравнении 2 и 3 групп), синусовая брадикардия (1 гр. – 9,7%, 2 гр. – 15%, 3 гр. – 5,6%,  $p < 0,01$  при сравнении 2 и 3 групп), синусовая аритмия (1 гр. – 16,1%, 2 гр. – 10%, 3 гр. – 2,8%,  $p < 0,001$  при

сравнении 1 и 3 групп), миграция водителя ритма (1 гр. – 6,5%, 3 гр. – 1,4%), синдром WPW (3 гр. – 1,4%).

На сегодняшний день установлено, что в детском возрасте одним из ведущих механизмов развития аритмий является нарушение нейрогенной регуляции сердечного ритма, приводящее к выраженной электрической нестабильности миокарда. Установлена связь между функциональным состоянием ЦНС, ВНС и электрофизиологическими механизмами возбуждения миокарда. Подтверждают эту связь и современные молекулярно-генетические и электрофизиологические исследования (Pelter M.M., 2009), подчеркивающие сопряженность биоэлектрической нестабильности миокарда и мозга. Доказана заинтересованность одних и тех же натриевых, кальциевых и калиевых каналов в нарушении электрогенеза этих двух жизненно важных структур.

Данные по результатам «Денверского скринингового теста» оценивающее нервно-психическое развитие детей дают следующую картину: выраженная задержка психомоторного развития выявлена у 57 детей (46,7%), умеренное нарушение психомоторного развития наблюдалось у 54 детей (44,3%), соответствует возрасту у 11 детей (9,0%).

По исследуемым группам дети распределились следующим образом (таблица 3.13), 90,3% (28 детей) в группе ФАС не имеют нормального психомоторного развития. В группе чФАС 80,0% (16 детей) имеют выраженную задержку психомоторного развития. Между группами ФАС и чФАС нет значительных отличий. В группе неФАС прослеживается значительный процент - 64,8% умеренного отставания в психомоторном развитии (с достоверностью  $p < 0,005$ ), всего детей не соответствующих нормальному психомоторному развитию в этой группе - 85,9%.

Группы ФАС и чФАС характеризуются отставанием в развитии по социальной адаптации, тонкой моторике, общей моторике, речи). Низкие данные по всем этим психическим сферам характеризуется как общее отставание в

психическом развитии, средний показатель исполнения теста ниже 50%. В группе неФАС в основном прослеживается отставание в развитии по развитию тонкой моторики и речи.

Таким образом, применение «Денверского скринингового теста» дает возможность объективно анализировать комплекс нервно-психического развития детей по группам. В процессе проведения исследования позволило установить, что в группах ФАС и чФАС, столкнувшихся с внутриутробным воздействием алкоголя, задержка развития носит относительно равномерный характер. Причем задержка касается всех сфер: сенсорно-моторной, эмоционально-волевой и коммуникативной.

В дополнение к этому было решено считать целесообразным проведение еще ряда обследований, отражающих функциональное состояние ЦНС и основных анализаторов (зрение и слух).

Степень и характер изменений ЭЭГ от возрастной нормы обусловили исследование биоэлектрической активности мозга у детей ДР. Патологические показатели биопотенциалов и их размещение могут дать информацию о задержке в возрастном развитии, а также объяснить проблемы в обучении и поведении обследуемых детей.

Исследование результатов ЭЭГ было проведено у 69 детей, возраст от 18 до 29 месяцев. В 1-й группе с ФАС – 13 детей, во 2-й группе чФАС – 24 ребенка, в 3-й контрольной группе неФас - 32 ребенка.

Необходимо выделить, что ЭЭГ в пределах нормальных показателей выявлена только у 9 (11,1%) детей ДР. По анализируемым группам имеются важные расхождения в биоэлектрической активности головного мозга. Умеренные и выраженные диффузные изменения запотокопированы у детей в группах 1-й (ФАС) и 2-й (чФАС), в этих группах редко выявляются «усиления синхронизирующего влияния срединно–стволовых структур», данное изменение доминирует в контрольной группе неФАС (47,8%). Скорее всего, это атрибут

медленно волновой активности происходящей из структур ствола головного мозга.

В результате роста  $\beta$ -активности лобной и лобно-височной локализации, возникают нарушения межполушарного синергизма, которые чаще наблюдаются у детей с ФАС и чФАС. Рост  $\beta$ -активности обусловлен воздействием бензодиазепиновых рецепторов головного мозга и четкую взаимосвязь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК [36].  $\beta$ -активность в лобно-центральных областях имеет прямую связь отставанием в речевом и психическом развитии [26]. Влияние этанола на плод приводит к реакции мозолистого тела характеризующееся выраженным уменьшением его размеров [34]. Аналогичные данные по межполушарной рассогласованности биоэлектрической активности выявлено у 34,8% детей 3-й группы.

Данные характеризующие возбуждение таламических структур ( $p \leq 0,01$ ) 69% в группе ФАС и 62,5% чФАС, обусловлены несинхронизированными бета-колебаниями высокой частоты [52]. Это может указывать на высокую активность специфических и неспецифических ядер таламуса, указывающих на дисбаланс нейро-эндокринных взаимоотношений.

У преобладающей части детей с внутриутробным воздействием алкоголя есть незрелость биоэлектрической активности головного мозга, об этом свидетельствуют: снижение функциональной лабильности головного мозга (в 1-й группе (ФАС) - 21%, во 2-й группе (чФАС) - 37,5%,  $p \leq 0,02$ ) и задержка возрастной феноменализации (в 1-й группе (ФАС) - 69% , во 2-й грруппе (чФАС) - 62,5%,  $p \leq 0,02$ ).

Косвенным свидетельством диффузного морфо-функционального повреждения мозга может быть отсутствие эпилептиформной активности мозга.

Можно сделать вывод по данным биоэлектрической активности головного мозга о специфических нейрофизиологических характеристиках собственных детям всех исследуемых групп. В тоже время диффузные изменения

биоэлектрической активности потенциалов головного мозга преобладают у детей в группах ФАС и чФАС, это подтверждается данными полученными при проведении Денвер-теста II. У детей 1-й и 2-й групп выявлены снижение показателей по всем 4 психическим сферам (социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь), что соответствует общей задержке психического развития.

Патология органов зрения, вызванная приемом алкоголя, в период беременности есть у каждого ребенка с проявлениями ФАС, по литературным источникам в среднем 90 % детей с ФАС. Патологии органа зрения включают в себя как серьезные врожденные аномалии (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидит, тяжелые изменения сетчатки и др.), так и незначительные в клиническом отношении аметропии [17].

В группах ФАС и чФАС исследовано состояние зрения у 36 детей и у 53 детей контрольной группы. Средний показатель остроты зрения в 1-й группе составил  $0,77 \pm 0,28$ . В 3-группе острота зрения была значительно выше  $0,85 \pm 0,26$ . Разброс патологии в этих группах колебался от гиперметропии в средней степени до миопии в тяжелой степени. Эмметропия превалировала у всех обследованных детей. В группе ФАС гиперметропия превалировала структуре аметропии, 38,9% в 1-й группе и 23,6% в 3-й группе. Астигматизм встречался чаще почти в 4 раза (26%) у детей 1-й группы (ФАС), в сравнении с детьми контрольной группы аналогичного пола и возраста (6%).

Микрофтальм 96% (неФАС – 0); птоз – 9% (неФАС – 0); косоглазие – 16% (неФАС – 3%); амблиопия – 6% (неФАС -0),  $P < 0,001$  - все эти анатомические пороки превалировали в 1-й группе (ФАС).

По результатам офтальмоскопии картина глазного дна во всех группах соответствовала нормальной, но в 1-й группе косой выход зрительного нерва отмечался чаще (5 детей, 7 глаз; 7%). Эту особенность, скорее всего можно отнести к дисморфологии развития мозга.

В группе ФАС анатомио–функциональные дефекты зрительного анализатора встречаются в большей степени, чем у здоровых детей аналогичного возраста. Патология со стороны глаз у детей с ФАС специфичны, они проявляются микрофтальмом - 96% детей, косоглазием -16% детей, птозом верхнего века - 10% детей, аномалиями рефракции, среди них в большей степени характерны гиперметропии и гиперметропический астигматизм - 31%.

Таким образом, аномалии зрительного анализатора являются дополнительным подтверждением клиники ФАС, помогая в диагностике заболевания. Но вместе с соматическими и психомоторными отклонениями аномалии зрительного анализатора замедляют развитие детей, утяжеляя общее состояние.

Незначительное снижение слуха может являться одной из причин отклонений в развитии ребенка. Большинство детей-сирот в ДР, в первые месяцы жизни уже имеют резко выраженную психическую депривацию, поэтому особенное значение приобретает налаживание эмоционального контакта с ребенком. Без установки непосредственного взаимодействия с ребенком не удастся достоверно выявить состояние слуха у обследуемого. При отсутствии интереса к исследователю ребенок в большинстве случаев не будет никак реагировать на звук. Метод отоакустической эмиссии (ОАЭ) был использован для исследования состояния слуха у детей подразделений ДР.

По итогам исследования не прошли тест: 43% детей 1-й группы (ФАС) и 11% детей 3-й группы (неФАС) ( $P < 0,005$ ), частично пройден тест 24% детей 1-й группы и 16% детей 3-й группы. Полученные ожидаемые данные позволяют утверждать о наличии комплексных нарушений нейросенсорного аппарата, как по результатам исследования зрения, так и по результатам исследования у детей с ФАС и чФАС.

Для подтверждения тератогенного воздействия алкоголя в антенатальном периоде (при отсутствии специфического воздействия на генетический аппарат

плода) дерматоглифически было обследовано 98 детей: 49 детей с ФАС и чФАС в возрасте от 3-х месяцев до 4-х лет, проживающих в УИТ, и 49 детей, посещающих физиологические детские дошкольные учреждения, в возрасте от 1 до 4-х лет, без проявлений ФАС (группа сравнения).

При анализе дерматоглифической картины в целом следует сказать, что нами не обнаружено изменений дерматоглифики, маркирующих генетические синдромы [19]. Выявлено достоверное повышение частоты встречаемости центрального и бокового положения осевого трирадиуса ( $p = 0,003$ ) у детей с ФАС. Исследования Tillner I, Majewski [228, 229] также показали увеличение частоты встречаемости этих признаков при алкогольной эмбриопатии.

Полученные нами результаты перекликаются и с данными Berg C. [220], обнаружившим центральное и промежуточное положение осевого трирадиуса  $t$  при обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера, что может свидетельствовать в пользу гипотезы о нейродегенеративной природе нарушений ЦНС у пациентов с ФАС.

Анализ характера пальцевых узоров показал и достоверное увеличение у пациентов с ФАС частоты встречаемости простых бездельтовых узоров – «арки», и соответственно уменьшение встречаемости сложных двухдельтовых узоров «завиток». Согласно теории отечественного специалиста по дерматоглифике Н.Н.Богданова [13] это свидетельствует о снижении адаптивности, так как простые дуговые узоры маркируют низкий уровень биологической адаптивности, что подтверждается и частотой заболеваемости этих детей острыми респираторными инфекциями.

Анализ встречаемости рисунков на тенаре показал достоверное увеличение частоты карпальной петли и следов рисунка на тенаре только правой руки у пациентов с ФАС. Согласно данным Богданова Н.Н. [19] повышенная узорность тенара свидетельствует о нарушении электрической активности мозга, что нашло отражение в анализе ЭЭГ-картины у этих детей. Обнаруженное нами у пациентов

с ФАС увеличение рисунков на гипотенаре и в I межпальцевом промежутке ( $p < 0,001$ ) частично подтверждается данными Wilber E, Newell-Morris L, Streissguth, A.P.[216]. Полученные нами результаты подтверждают токсическое воздействие алкоголя на ЦНС и, как результат, возникновение метаболических нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

Изучение типа расположения ладонных линий по показало наличие редко встречающихся 3, 5 и 6 типов линий, что также характерно для снижения адаптивности и генетических деструкций [32].

В исследованиях Tillner et al. [228, 229] показано влияние этанола на функциональную асимметрию ладонного гребневого счета. Нам не удалось проверить эти данные из-за отсутствия в выборке признаков гребневого счета. Wilber E. [231] обнаружил асимметрию пальцевых папиллярных рисунков при ФАС, однако, наши данные не подтвердили этого – в контрольной группе коэффициент асимметрии составил 1,24 против 1,22 при ФАС. Некоторые расхождения с результатами предыдущих исследований могут быть объяснены различиями в выбранном дизайне и применяемых в них методах статистической обработки полученной информации.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: во-первых, мальчики и девочки не отличаются друг от друга по частоте встречаемости того или иного признака, характеризующего рисунки на руках; во-вторых, есть только 5 признаков из 31, по которым наблюдаются статистически значимые различия между больными и здоровыми индивидами, а именно:

- 1) Рисунок на 1 П на правой руке: значение 2 чаще встречается у детей с ФАС, чем у детей без ФАС, а значение 4 – наоборот, более характерно для детей неФАС. Заметим, однако, что по аналогичному признаку для левой руки статистически значимых различий не выявлено.

2) Положение осевого трирадиуса  $t$  на правой и левой руках: в обоих случаях значение 3 встречается только у детей с ФАС, значение 1 встречается и у детей с ФАС, и у детей с неФАС, но у последних достоверно чаще.

3) Рисунок на тенаре для правой и левой рук: в обоих случаях значение 7 встречается только у детей с ФАС, значение 1 встречается и у детей с ФАС, и без него, но у последних достоверно чаще.

Иными словами, в группе детей с ФАС достоверно чаще встречаются дуговые узоры на пальцах, центральное и боковое положения осевого трирадиуса, увеличение узорности гипотенара, узорности тенара на правой руке, атипичное расположение ладонных линий. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня биологической адаптивности у детей с ФАС, нарушениях электрической активности мозга, изменениях в гипоталамо-гипофизарной системе и наличии эпигенетических изменений в организме детей с ФАС, связанных с токсическим действием этанола в антенатальном периоде, что может быть использовано при постановке диагноза ФАС (специфичность = 91,8%, чувствительность = 79,6%).

## ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятный антенатальный период является основным фактором формирования отклонений в состоянии здоровья детей с ФАС и чФАС. Наиболее значимыми факторами, помимо употребления алкогольных напитков в антенатальный период, являются возраст матери на момент рождения (старше 30 лет  $p < 0,01$ ), количество беременностей (4 и более  $p < 0,05$ ).

2. В структуре общей заболеваемости детей из ДР преобладают анемии (ФАС – 71%, чФАС – 50,9%, неФАС – 19%), гипотрофии (ФАС – 85,7%, чФАС – 78%, неФАС – 12,4%), рахит (ФАС – 88,5%, чФАС – 62,3%, неФАС – 47%).

3. Среди детей 1-й и 2-й групп отсутствуют дети с нормальным психомоторным развитием (3-й гр. – 14,1%). У детей с ФАС и чФАС документировались сниженные показатели по всем четырем психическим сферам (социальная адаптация, тонкая моторика, общая моторика, речь), что соответствует общей задержке психического развития (гр. неФАС – тонкая моторика и речь).

4. Дерматоглифическая картина у детей с ФАС представлена рядом статистически значимых маркеров (центральное положение осевого трирадиуса на правой и левой руке, рисунок «петля ульнарная» на первом пальце правой руки, «следы рисунка» на тенаре правой и левой руки), тесно коррелирующих с критериями диагностической системы ИОМ (Институт медицины США, 2005) и подтвержденных высокой чувствительностью (79,6%) и специфичностью (91,8%).

5. В группе детей с ФАС и чФАС чаще встречаются ВПР ( в группе ФАС – 62,5%, чФАС – 40,6%, неФАС – 19,6%). Преобладают пороки со стороны ЦНС (1 гр. – 53,7%, 2 гр. – 21,8%, 3 гр. – 12,5%) и ССС (1 гр. -41,9%, 2 гр. – 25%, 3 гр. – 7%). Формирование ВПР у детей с ФАС не связано с наличием наследственных обменных заболеваний, что подтверждается данными тандемной масс-спектрометрии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Детей из ДР следует отнести к группе высокого риска по развитию последствий антенатального воздействия алкоголя.
2. Надежность диагностики ФАС и чФАС возрастает при использовании тест-системы ИОМ (США) в сочетании с дерматоглифическим обследованием.
3. Включить в программы обучения врачей разделы, сопряженные с диагностикой ФАС.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В. Ю. Заболеваемость детей и инвалидность / В. Ю. Альбицкий, Д. И. Зелинская, Р. Н. Терлецкая // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 1. — С. 32-35.
2. Андреев Е. М. Злоупотребление алкоголем и преждевременная смертность в России на примере Ижевска / Е. М. Андреев // Наркология. – 2008. - № 7. – С. 38-52.
3. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития / И.А. Аршавский // Наука.- 1982.- с. 48-50.
4. Ахмадеева Э. Н Алкогольный синдром плода / Э. Н. Ахмадеева, Е. К. Алехин // Кафедра фармакологии БГМУ.
5. Ахмадеева Э. Н. Алкогольный синдром плода: обзор [Электронный ресурс] / Э. Н. Ахмадеева // Здравоохранение Башкортостана.-1997. - №6. Режим доступа: <http://www.cirota.ru/forum/view.php?subj=76940&order=desc>.
6. Барашнев Ю. И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (Путеводитель по клинической генетике) / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков – Москва: Триада-Х, 2004. – 560 с.
7. Басманова Е. Д. Особенности физического развития детей в школах разного типа / Е. Д. Басманова // Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 53-56.
8. Бахарев В. А. Информативность скрининговых программ в диагностике патологии плода / В. А. Бахарев, Н. А. Каретникова, М .Л. Алексеева и др. //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 29-33.
9. Буянов М. И. Ребенок из неблагополучной семьи. Записки детского психиатра / М. И. Буянов // Просвещение, -1988.
10. Благосклонова Н. К. Детская клиническая электроэнцефалография. / Н. К. Благосклонова, Л. А. Новикова - Москва: Медицина, – 1994.
11. Болотников И. Ю. Медико-социальное исследование состояния здоровья

- подростков, оставшихся без попечения родителей / И. Ю. Болотников, Н. Н. Курьянова, А. Г. Сердюков. - Москва: Акад. естествознания, 2007. – 131 с.
12. Бокерия Л. А. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Детская больница. – 2003. – №1. – С.7-14.
13. Богданов Н.Н. Типология индивидуальности / Н.Н.Богданов - Москва: Институт общегуманитарных исследований, 2004. – 365с.
14. Бржевский В. В., Некоторые характеристики зрительного анализатора у детей с фетальным алкогольным синдромом / В. В. Бржевский, К. К. Гуммель // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 25.
15. Бурлев В. А., Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников / В. А. Бурлев, А. С. Гаспаров, Н. С. Аванесян и др. // Пробл репрод 1998. - №4. - 17–25.
16. Бурлев В.А. Свободнорадикальное окисление в системе мать–плацента–плод при акушерской патологии: дис. ....д-ра. мед. наук. 4.00.01. / Бурлев Владимир Алексеевич. - М., 1992. – 188 с.
17. Бубнов А. А. Морфо-функциональная диагностика последствий внутриутробного алкогольного воздействия у детей раннего возраста: автореф. дис. .... канд. мед. наук: 14.01.08 / Бубнов Александр Аркадьевич. Екатеринбург, 2010. – 22 с.
18. Гусева И.С. Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека / И.С.Гусева. - Минск: Беларусь.- 1986.- 158 с.
19. Богданов Н. Н., Особенности электрической активности мозга девочек 6-8 лет с разным дерматоглифическим рисунком кисти / Н. Н. Богданов, Н. Л. Горбачевская, В. Г. Солониченко и др. // Докл. РАН. – 1994. – Т.338, - №3. – С.420-424.
20. Вельтищев Ю. Е. Клинико-генетическое состояние здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации / Ю. Е. Вельтищев, Л. З.

- Казанцева, Л. С. Балева и др. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – №3. – С.115-120.
21. Василенко Л. В. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста / Л. В. Василенко // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 26-29.
22. Величковский Б.Т. Здоровье человека и окружающая среда: учебное пособие / Б.Т. Величковский. - Москва: Новая школа, 1997. - 236 с.
23. Вокруг российской водочной истории. Режим доступа: <http://www.rbc.ru/reviews/drink/261204/2sub1.shtml>.
24. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения / Н.Н.Володин // Педиатрия. – 2004. – №5. – С.18-23.
25. Воробьева О.В. Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение / О.В. Воробьева // Consilium medicum. - 2007. - Том 9. N 2. - С. 144-146.
26. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В.В. Гнездицкий. - Таганрог: Издательство ТРТУ, 2000. 231 с.
27. Герасименко Н.Ф. Наркомания, алкоголизм, СПИД – угроза будущему России [Электронный ресурс] / Н.Ф. Герасименко // Научный журнал «Управление здравоохранением. Режим доступа: [http://www.narkotiki.ru/minzdrav\\_5670o.html](http://www.narkotiki.ru/minzdrav_5670o.html).
28. Головкин Н.Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохром Р-450 / Н.Я. Головкин // Совр. пробл. токсикол. – 2001.-№ 3, с. 17-23.
29. Гришин М.Э. Социально-гигиеническая характеристика инвалидности и алкогольная ситуация у инвалидов вследствие бытовых травм / М.Э. Гришин, Г.А. Хакуринова // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 46-48.
30. Гунько А.А. Мужья больных алкоголизмом женщин: опыт изучения психопатологии / А.А. Гунько, В.Д. Москаленко // Журнал невропатологии и

- психиатрии им.С.С.Корсакова. – 1993 - т.93-№3-4-с.162-163.
31. Дементьева Г.М. Задержка внутриутробного развития новорожденных / Г.М. Дементьева // Всероссийский конгресс педиатров, 2-й- Материалы. М. - 2003.- С. 172-177.
  32. Делоне Л.Н., Адаптивные фенотипы человека в физиологии и медицине / Л.Н. Делоне, В.Г. Солониченко // Успехи физиол. Наук. 1999. Т.30, - №2. – С.53.
  33. Дмитриев А.А. Метаболический синдром: маркеры индивидуальной предрасположенности, критерии диагностики доклинической стадии, обоснование тактики ведения пациентов / А.А. Дмитриев, М.Ю. Якушева, О. Смоленская. - Verlag “Lambert Academic Publishing GmbH & Co” – Saarbrücken (Germany), 2012. - 368 S.
  34. Епистратова Т.В. Алгоритм диагностики эпилептического синдрома алкогольного генеза / Т.В. Епистратова, А.Г. Соловьев, П.И. Сидоров // Наркология. - 2008. - № 7. - С. 53-56.
  35. Ермакова Е.А. Алкогольная ситуация у инвалидов вследствие туберкулеза / Е.А. Ермакова // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 90-91.
  36. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков. - Таганрог: Издательство ТРТУ, 2002. – 230 с.
  37. 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.
  38. Захаров М.Г. Алкоголизм и паранойяльность: передающийся через поколения коморбидный аспект деструкции социального[Электронный ресурс] / М.Г. Захаров // Режим доступа: <http://www.medpsy.ru/>.
  39. Зелинская Д.И. Детская инвалидность, как проблема здравоохранения / Д.И. Зелинская // Здравоохранение Российской Федерации. — 2008. — N 2. — С. 23-26.

40. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 94 с.
41. Илюхина В.А. Энергодефицитные состояния здорового и больного мозга / В.А. Илюхина, И.Б. Заболотских.-СПб, 1993. - 192с.
42. «История употребления и злоупотребления алкоголя (Международный институт здоровья «Салюс» В.) [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://aadubna.narod.ru/staty/isal.htm>.
43. Киренская-Берус А.В., Нейрофизиологическое исследование полушарной организации спектра ЭЭГ при психическом инфантилизме у подростков / А.В. Киренская-Берус, Е.Г. Ларькина, И.Ю. Кондрашин и др. // Физиология человека 200.1- С.27 - С. 44-50.
44. Клиника, диагностика и интенсивная терапия острых отравлений. Сб. статей научной конференции, посвященной 10-летию кафедры токсикологии и СМП / Екатер-г, 2005, 120с.
45. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е. Семанова, О.Е. Блинникова. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
46. Коновалова В.В. Фетальный алкогольный синдром у детей школьного возраста / В.В. Коновалова, Т.А. Куприянова, Г.С. Маринчева // Дефектология.- 2009. - № 4. - С. 38-44.
47. Кошкина Е.А. Последствия потребления алкоголя для женщин, подростков, детей и семей / Е.А. Кошкина, В.М. Гуртовенко, И.Д. Паронян, А.З. Шмота [Электронный ресурс] // Русский народный сервер против наркотиков. Режим доступа: NarCom.ru.
48. Кучма В.Р. Методы оценки показателей физического развития детей при популяционных исследованиях / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 2. — С. 47-49.
49. Лазуренко С.Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных

- детей, приводящих к инвалидизации, и их отдаленные последствия / С.Б. Лазуренко // Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 49-52.
50. Лазюк Г.И., Малышева Л.И., Сурова О.В. и др. Тератология человека / Г.И. Лазюк, Л.И. Малышева, О.В. Сурова и др. - М; Медицина, 1991. – 320 с.
51. Легонькова С.В. Клинико-функциональная характеристика фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста / С.В. Легонькова, А.Б. Пальчик // Вестник РГМУ.-2007- №1 (60).- С.17-21.
52. Майорчик В. Е. Изменения в ЭЭГ в зависимости от локализации опухоли мозга. Клиническая электроэнцефалография / В. Е. Майорчик. - М., Медицина, 1973. -146 с.
53. Малахова Ж.Л. Клинико-патогенетические основы фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста: дис. .... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Малахова Жанна Леонидовна.- Екате-р-г, 2012. –183 с.
54. Малахова Ж.Л. Поражение головного мозга при фетальном алкогольном синдроме / Ж.Л. Малахова, В.И. Шилко, А.А Бубнов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2010, т. 148, № 7, с. 100-104.
55. Малахова Ж.Л. Оценка фенотипических и психолого-педагогических характеристик детей в контексте последствий алкогольных эффектов плода / Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов, А.В. Ефремов // Уральский мед. журнал, 2008, № 5 (45), с. 67-69.
56. Маринчева Г.С. Фетальный алкогольный синдром в различных контингентах детей и подростков / Г.С. Маринчева, Е. Рали, В.В. Коновалова и др. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2003. — № 3. — С. 17 – 22.
57. Мартынова А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынова, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова и др. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 1998. – №2. – С.47-54.
58. Усоев С.С. Дерматоглифика в клинике: (Морфогенетические аспекты, использование в диагностике хромосомных болезней и медико-генетическом

- прогнозировании): автореф.дис. .... д-ра мед. наук. 14.00.33 / Усоев Сергей Сергеевич. – М., 1980. – 32 с.
59. Медикл-социальные проблемы современного сиротства /под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, Т.А. Гасиловской. – М.: Литера, 2007. – 200 с.
60. Методы диагностики алкогольной зависимости / В. В. Востриков и др. // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. – 2008. – вып. № 4. – С. 26-52.
61. Нужный В.П. Алкогольная смертность и токсичность алкогольных напитков / В.П. Нужный, С.А. Савчук // Партнеры и конкуренты. Лабротариум. 2005, № 5-7.
62. Мозг и алкоголь. / Под ред. Л.Г.Воронина. - М.:Наука, 1984. - 390 с.
63. Нагаева Е.В. Внутриутробная задержка роста / Е.В. Нагаева // Педиатрия, 2009. - том 88. - № 5 - с. 140-146.
64. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период / А.В. Немцов. — М.: Книжный дом «Интерком», 2009. — 320 с.
65. Новиков П.В. Нарушение роста и развития детей с позиций современной генетики / П.В. Новиков // Рос. Вестн. Перинатол. и педиат. – 2002- № 2.- С. 18-22.
66. Филькина О. М. Нервно-психическое и физическое развитие, эмоциональное состояние детей с перинатальными поражениями ЦНС в зависимости от личностных характеристик их родителей: пособие для врачей / О. М. Филькина, Т. Г. Шанина, О. Ю. Кочерова, Е. А. Воробьева, Л.А. Пыхтина, Н. В. Долотова, Е. Л. Витрук. – Иваново, 2006. – С. 20. 41
67. Орлова О.А. Алкоголь и дети / О.А. Орлова // Здоровье Вологодчины, № 5-6, май 2001г.
68. Филькина О.М. 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.
69. Пальчик А.Б. Токсические энцефалопатии новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов // М. Изд-во «МЕДпрессинформ» - 2009. - С. 12-56
70. Пальчик А.Б. Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, С.В. Легонькова // СПб.- 2006.- С . 1-24
71. Пащенко С.З. Об алкогольных эмбриопатиях / С.З. Пащенко // Педиатрия - 1980.- №12.- С. 47-49.
72. Попов И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование): Монография / И.В. Попов. – СПб: Виконт, 2004. – 165 с.
73. Попов И.В. Методология исследования фенотипа детей / И.В. Попов, С.Б. Хацкель // Тез. XIV съезда психиатров России. – М., 2005. – С.217.
74. Ползик Е.В. Теория и методы оценки предрасположенности к болезням / Е.В. Ползик, В.С. Казанцев, М.Ю. Якушева, В.Л. Лежнин, И.А. Шутова. - Екатеринбург: УрО РАН, 2012. 237с.
75. Проблемы охраны здоровья детского населения России/ А. И. Потапов и др.// Здравоохранение Российской Федерации. - 2008. - N 3. - С. 3-5.
76. Пучков В.Ф. Разработка проблем медицинской эмбриологии в ИЭМе / В.Ф. Пучков // Российский биомедицинский журнал. Medlin.ru, т. 2, ст. 52 (сс. 308-313).
77. Рассказова В.Н. Особенности физического развития младенцев, оставшихся без попечения родителей / В.Н. Рассказова, В.Н. Лучанинова // Российский педиатрический журнал. - 2008. - N 6. - С. 43-46.
78. Радзинский В.Е. Акушерство. Практикум в 3-х частях. Патологическое акушерство / В.Е. Радзинский Изд-во РУДН, 2002.- 508 с.
79. 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.
80. Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава.- М: Медицина 1991; 272.
81. Сащенко А.И. Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении: автореф. дис. ...канд.мед наук. 14.00.01 / Сащенко Андрей Иванович. – М., 2007. – 17 с.
82. Семенова Е.А. Перспективы здоровья будущего поколения и отношение к алкоголизму родителей / Е.А. Семенова, Т.С. Чернядьева, Ю.В. Плотников // Сб. «Актуальные вопросы современной медицинской науки и ЗО», Екатеринбург, 2008, с. 176.
83. Сенцов В.Г. Эпидемиологическая ситуация по наркомании и алкоголизму в крупном промышленном регионе / В.Г. Сенцов, Ш.И. Спектор, С.И. Богланов // Аналитический обзор, Екатеринбург, 2006, 70с.
84. Сидоров П.И. Нейрофизиологические особенности эпилептического синдрома алкогольного генеза / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, А.Г. Елистратова // Наркология. - 2007. - № 9. - С. 25-32.
85. Скакун Н.П. Алкогольный синдром плода (обзор литературы) / Н.П. Скакун, В.И. Шендевицкий, А.А. Воронцов //.- М., -1980-4- С.58-62.
86. Скворцова И.А. развитие нервной системы у детей (нейроонтогенез и его нарушения) / И.А. Скворцова. - М.: Тривола, 2000. – 167с.
87. Скворцов И.А. Нерволгия развития / И.А. Скворцов. - М.: изд-во «Литтерра», 2008, 536 с.
88. Скоблина Н.А. Физическое развитие детей, находящихся в различных социальных условиях / Н.А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 29-31.
89. Скосырева А.М. Влияние этилового спирта на развитие эмбрионов стадии органогенеза / А.М. Скосырева // Акуш. и гин.- 1973. 4- С. 15-18.

90. Скосырева А.М. Действие этилового спирта в период онтогенеза / А.М. Скосырева // Акуш. и гин. – 1980.- №12. - С. 7-9.
91. Павленко Т. Н. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения/ Т. Н. Павленко и др.// Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 47-50.
92. Солониченко В.Г. Адаптивные фенотипы человека и аналитическая дерматоглифика / В.Г. Солониченко. - Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – №11. – С.14-23.
93. Таболин В.А. Алкоголь и потомство / В.А. Таболин, С.А. Жданова, И.Н. Пятницкая, Г.А. Урывчиков. - М.: Высшая школа .1988.- 110с.
94. Таболина В.А. Алкогольный синдром плода (Обзор литературы) / В.А. Таболина, Г.А. Урывчиков // Вопр. Охр. Мат. 1986.-№ 5.- С.48-52.
95. Ткаченко В.В. О некоторых молекулярно-биологических и генетических аспектах алкоголизма / В.В. Ткаченко, С.З. Пащенко. // Обзор ВНИИМИ.-М., 1981.-156с.
96. Токсикологическая химия / под ред. проф. Т.В. Плетневой. – М.:издат. группа «ГЭОТПР—Медиа», 2006. - 509с.
97. Тимошенко Л.В. Алкогольный синдром плода / Л.В. Тимошенко, Н.П. Скакун, Г.К. Скакун. - Киев, Здоровья,1987. – 178 с.
98. Федотова Т.К. Размеры тела новорожденного и соматический статус ребенка / Т.К. Федотова // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 47-51.
99. Хацкель С.Б. Заболеваемость детей первого года жизни с перинатальной энцефалопатией и различным числом малых аномалий развития / С.Б. Хацкель // Педиатрия. – 1991. – №10. – С.106-107.
100. Харитонов Р.А. Исследование дерматоглифических признаков для диагностики и прогноза эпилепсии / Р.А. Харитонов, А.И. Козлова // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. - 1985. - Т.85. - С.861-867.



111. Abel E.L. Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers / E.L. Abel // *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 1994; 18(3):648-652.
112. Abel E.L. Fetal Alcohol Abuse Syndrome / E.L. Abel // Plenum Press, New York, 1998.
113. Abel E.L. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences / E.L. Abel, J.H. Hannigan // *Neurotoxicol Teratol* 17:448–462, 1995.
114. Agarwal D.P. Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes / D.P. Agarwal // *Pathol. Biol.*-2001.-V.49, N 9.-H.703-709.
115. Ahlgren S.C. Sonic hedgehog\*rescues cranial neural crest from cell death induced by ethanol exposure / S.C. Ahlgren, V. Thakur // *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99(16):10476-10481.
116. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 30 Issue 6 Page 1023-1030, June 2006.
117. Altura B.M. Alcohol produces spasms of human umbilical vessels: relationship to FAS / B.M. Altura, B.T. Altura, A. Corella, M. Chatterjee, S. Halevy, N. Tjani // *Eur J Pharmacol* 86:311–312, 1982.
118. Anderson P. Alcohol in Europe: A Public Health Perspective / P. Anderson, B. Baumberg // UK Institute of Alcohol Studies. (2006)
119. Ashley M. J. Hazardous alcohol consumption and diseases of the circulatory system / M. J. Ashley, J. G. Rankin // *Journal on the Study of Alcohol*, 41, (1980) 1040–1070.
120. Astley S.J. Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: Introducing the 4-digit diagnostic code / S.J. Astley, S.K. Clarren// *Alcohol & Alcoholism*.- 2000/- Vol. 35. P. 400-410.
121. Astley S.J. A fetal alcohol syndrome screening tool / S.J. Astley, S.K. Clarren // *Alcohol Clin Exp Res*. -1995.- Vol.19(6)- P. 1565-1571.

122. Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // *Alcohol & Alcoholism*.- 2001.- Vol. 36(2). P. 147-159.
123. Astley S.J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction / S.J. Astley, S.K. Clarren // *Alcohol & Alcoholism*- 2001. Vol. 36(2)- P. 147-159.
124. Astley S.J. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population / S.J. Astley, J. Stachowiak, S.K. Clarren, C. J. Clausen // *Pediatr.*- 2002.- Vol.141. -P. 712-717.
125. Astley S.J. Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through FAS diagnosis: Part II. A comprehensive profile of 80 birth mothers of children with FAS / S.J. Astley, D. Bailey, C. Talbot, S.K. Clarren // *Alcohol & Alcoholism* - 2000 -Vol. 35 - P. 509-519.
126. Alison N. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain / N. Alison // *Brain and Cognition*- Vol. 65.- 2007.- P. 135-142.
127. Alvik A. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study/ A., Alvik, S. Heyerdahl, T. Haldorsen, R. Lindemann // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* Vol. 85 — P. 1292–1298.
128. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee 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.
129. 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.
130. Assessment of alcohol consumption by mailed questionnaire in epidemiological studies: evaluation of misclassification using a dietary history interview and biochemical markers / Carlsson, N. Hammar, P. Hakala et al. // *Eur. J. Epidemiol.* —

2003. — Vol. 18, — P. 493–501.
131. Athanassiades A. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness / A. Athanassiades, P.K. Lala // *Placenta* 1998; 19: 7: p. 465–473.
132. Barr H.M. Identifying maternal self-reported alcohol use associated with Fetal Alcohol Spectrum Disorders, Alcoholism / H.M. Barr, A.P. Streissguth // *Clinical and Experimental research*, 25, (2001) p. 283-287.
133. Bailey S.M. Ethanol stimulates the production of reactive oxygen species at mitochondrial complexes I and III / S.M. Bailey, E.C. Pietsch, C.C. Cunningham // *Free Radic Biol Med* 27. P. 891–900, 1999.
134. Bhatara V. Association of attention deficit hyperactivity disorder and gestational alcohol exposure / V. Bhatara, R. Loudenberg, R. Ellis // *J of Attention Disorders*, 9, (2006). P. 515-522.
135. Bearer CF. Markers to detect drinking during pregnancy / C.F. Bearer // *Alcohol Res Health*. – 2001.- Vol.25.- P.210-218.
136. Bertrand J. Interventions for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders Research Consortium / J. Bertrand // *Research in Developmental Disabilities*.- Vol. 30.- 2009.-P. 986-1006
137. Bertrand J. National Task Force on FAS/FAE. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis / J. Bertrand, R.L. Floyd, M.K. Weber et al.// Atlanta.- GA.- Centers for Disease Control and Prevention.- 2004.
138. Burd L. Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: a validity study of the fetal alcohol syndrome checklist / L. Burd, M. G. Klug, Q. Li et al. // *Alcohol*.- In Press, Corrected Proof.- 2010.
139. Bush KR. The TWEAK is weak for alcohol screening among female veterans affairs outpatients / K.R. Bush, D.R. Kivilahan, T.M. Davis et al. // *Alcohol Clin Exp Res*. -2003.-Vol.27. P.1971-1978.
140. Bruyere H.J. Cardiotoxic dose of ethanol reduces both lactic dehydrogenase

- and succinic dehydrogenase activity in the bulbar ridges of the embryonic chick heart / H.J. Bruyere, C.E. Stith, T.A. Thorn // *J Appl Tox* 14(1994). P. 27-31.
141. Bruyere H.J. Strain-dependent effect of ethanol on ventricular septal defect frequency in white leghorn chick embryos. / H.J. Bruyere, C.E. Stith // *Teratology* 48: (1993). P. 299-303.
142. Blume S.B. - Women & Alcohol. A review / S.B. Blume // *J.Amer.med.Ass.* – 1986 - Vol.256, №11, p.1467-1470.
143. Boehm S.L. Ethanol teratogenesis in the C57BL/6J, DBA/2J, and A/J inbred mouse strains / S.L. Boehm, K.R. Lundahl, J. Caldwell, D.M. Gilliam // *Alcohol* 1997, 14(4):389-395.
144. Bonthius D.J. The NO-cGMP-PKG pathway plays an essential role in the acquisition of ethanol resistance by cerebellar granule neurons / D.J. Bonthius, B. Karacay, Dai D, A. Hutton, N.J. Pantazis // *Neurotoxicol Teratol* 26:47–57, 2004.
145. Bonthius D.J. 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 / D.J. Bonthius, B. Karacay, D. Dai, N.J. Pantazis // *Brain Res Dev Brain Res* 140:15–28, 2003.
146. Caleekal, A. Fetal alcohol syndrome. (2000) Article available on-line at: [www.digitalism.org/hst/fetal.html](http://www.digitalism.org/hst/fetal.html).
147. Calhoun F. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives / F. Calhoun, K Warren. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2007. — Vol. 31. — P. 168–171.
148. Carones F. Corneal endothelial anomalies in the fetal alcohol syndrome / F. Carones, R. Brancato, E. Venturi, S. Bianchi, R. Magni // *Arch Ophthalmol* 110: (1992). P.1128-1131.
149. 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* / H. Carmichael-Olson // New York.- NY- Kluwer Academic.Plenum Publishers.- 2002.

150. CDC. Alcohol consumption among pregnant and childbearing-aged women—United States 1991-1999. / CDC.//MMWR.- 2000.-Vol. 51(13). P. 273-276.
151. CDC. Alcohol use among childbearing-age women—United States, 1991-1999// MMWR.- 2002.- Vol.51:273/-P.6-12.
152. 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 / D.S. Cassarino, J.P. Bennett // *Brain Res Brain Res Rev* 29:1–25, 1999.
153. Ceccanti M. 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 / M. Ceccanti, R. Mancinelli, P. Tirassa et al. // *Neurobiology of Aging*. In Press.- Corrected Proof, Available online.- 2010.
154. Ceccanti M. 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 / M. Ceccanti, P. A. Spagnolo, L. Tarani et al. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol. 31.- 2007.- P.270-277.
155. 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.
156. Clarren K.J. The fetal alcohol syndrome / K.J. Clarren, D.W. Smith // *N Engl J Med* – 1978. -Vol.298- P.1063-1067.
157. 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/* C.J. Cherpitel // *Alcohol Clin Exp Res.*- 2002.- Vol.26. P. 86-91.
158. Cicero T.J. Acute paternal alcohol exposure impairs fertility and fetal outcome / T.J. Cicero, B. Nock, L.H. O'Connor, B.N. Sewing, M.L. Adams, E.R. Meyer // *Life*

Sciences 1994; 55(2):PL33-6.

159. Claren S.K. Screening for fetal alcohol syndrome in primary schools: a feasibility study / S.K. Claren, S.P. Randels, M. Sanderson, R.M. Fineman // *Teratology* 2001, 63(1):3-10.
160. Clark CM, Li D, Conry R, Look CA. Structural and functional brain integrity of fetal alcohol syndrome in nonretarded cases / C.M. Clark, D. Li, R. Conry, C.A. Look // *Pediatrics* 105: 1096-1099.
161. Chang G.A. A brief intervention for prenatal alcohol use: An in-depth look / G.A. Chang, M.A. Goetz, L. Wilkins-Haug, S.A. Berman // *J Subst Abuse Treat.*- 2000.- Vol.18.- P. 365-369.
162. Charness M.E. Ethanol inhibits neural cell-cell adhesion / M.E. Charness, R.M. Safran, G. Perides // *J Biol Chem* 269: 9304-9309, 1994.
163. Chavez G.F. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986 / G.F. Chavez, J.F. Cordero, J.E. Becerra // *MMWR* – 1988- Vol. 37(SS-3)-P.17-24.
164. Cherpitel C.J. 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 / C.J. Cherpitel // *Alcohol Clin Exp Res.*- 2002.- Vol.26. P. 86-91.
165. Coles C.D. Effects of prenatal alcohol exposure at school age I: Physical and cognitive development. [Text] / C.D. Coles, R.T. Brown, I.E. Smith, K.A. Platzman, S. Erickson, A. Falek // *Neurotoxicology and Teratology.*- 1991.- Vol.13. P. 357-367.
166. Coles C.D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol / C.D. Coles, K.A. Platzman, M.A. Lynch, D. Freides // *Alcohol Clin Exp Res.*- 2002.- Vol. 26. P.263-271.
167. Connor P.D. Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function / P.D. Connor, P.D. Sampson, F.L. Bookstein, H.M. Barr, A.P. Streissguth // *Dev Neuropsych* 2000;18:331-354.

168. Corrao G. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases / G. Corrao, V. Bagnardi, A. Zambon, et al // *Preventive Medicine*, (2004) 38, p.613–619.
169. Cockroft D. Dissection and culture of postimplantation embryos. In *Postimplantation Mammalian Embryos: A Practice Approach*. Edited by AC, DC / D. Cockroft // *New Infiniti: Oxford University Press*; 1990:15-40.
170. Cordero J.F. Tracking the prevalence of FAS / J.F. Cordero, R.L. Floyd, M.L. Martin // *Alcohol Health Res. World -1994- Vol.18-P.82-85*.
171. Costa E.T. A review of the effects of prenatal or early postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels / E.T. Costa, D.D. Savage, C.F. Valenzuela // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24: 706-715, 2000.
172. Counsell A. M. Alcohol consumption by New Zealand women during pregnancy / A. M. Counsel, A. M. Counsell, P. N. Smale, D. C. Geddis // *N. Z. Med. J.* — 1994. — Vol. 107. — P. 278–281.
173. Christina D. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation / D. Christina // *Alcohol.*- Vol.. 38.- I.3- 2006- P. 133-137.
174. Csaba G. Phylogeny and hormonal imprinting / G. Csaba // *Biol.Rev.-1980.-Vol.55.-P. 47-63*.
175. Chambers C. D. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation / C. D. Chambers, L. Kavteladze, L. Joutchenko et al. // *Alcohol.* — 2006. —Vol. 38. — P. 133–137.
176. Daniel M.A. Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development / M.A. Daniel, M.A. Evans // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1982. - 222, N 2. - P. 294-300.
177. 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 / S.H. Ebrahim, A.k. Anderson, R.L. Floyd // *Prenat Neonat Med* -1999-Vol.4:4-P.19- 30.
178. Edelman G.M. Cell adhesion and the molecular process of morphogenesis / G.M. Edelman // *Annu.Rev.Biochem.*-1985.-Vol.54.-P. 136-169.
179. Edwards H.G. Craniofacial alterations in adult rats prenatally exposed to ethanol / H.G. Edwards // *Neurotoxicology* 44: 1991.p.373-378.
180. Elizabeth J. Influence of Alcohol and Gender on Immune Response. 2003.
181. Fattoretti P. 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 / P. Fattoretti, C. Bertoni-Freddari, T. Casoli, G. Giorgetti, M. Solazzi // *Ann N Y Acad Sci* 1010:500–503, 2003.
182. Fattoretti P. 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 / P. Fattoretti, C. Bertoni-Freddari, T. Casoli, G. Giorgetti, M. Solazzi // *Ann N Y Acad Sci* 1010:500–503, 2003.
183. Feng C. Alteration of gene expression by alcohol exposure at early neurulation / C. Feng // *BMC Genomics* 2011, 12, 124.
184. 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.
185. Fiellin D.A. Screening for Alcohol Problems in Primary Care: A Systematic Review / D.A. Fiellin, M.C. Reid, P.G. O'Connor // *Arch Int Med.* – 2000.-Vol.160. P.1977-1989.
186. Fiore M. Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice / M. Fiore, G. Laviola, L. Aloe et al. // *NeuroToxicology.*-

Vol.30 .- 2009.- P. 59-71.

187. Flanigan E. Y. Eye Malformations in Children with Heavy Alcohol Exposure in Utero / E. Y. Flanigan, S. Aros, M. Ferraz Bueno et al. // *The Journal of Pediatrics*.- Vol. 153.- 2008, P. 391-395.
188. Fleming M.F. Brief interventions and the treatment of alcohol use disorders: current evidence / M.F. Fleming // *Rec Dev in Alcohol*.- 2003.- Vol.16.- P.375-90.
189. Floyd R. L. Alcohol use prior to pregnancy recognition / R. L. Floyd, P. Decoufle, D. W. Hungerford // *Am. J. Prev. Med.* — 1999. — Vol. 17. — P. 101–107.
190. Flynn H. A. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics / H. A. Flynn, S. M. Marcus, K. L. Barry et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2003. — Vol. 27. — P. 81–87.
191. Gemma S. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome / S. Gemma, S. Vichi, E. Testai // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.- Vol. 31.- 2007.-P. 221-229.
192. Grjibovski A. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia / A. Grjibovski, A. Grjibovski, L. O. Bygren et al. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2004. — Vol. 83. — P. 1159–1166.
193. Greenspon A. J. The ‘holiday heart’: electro-physiologic studies of alcohol effects in alcoholics / A. J. Greenspon, S. F. Schaal // *Annals of Internal Medicine*, 98, (1983) p.135–139.
194. Gilliam D.M. Maternal genetic effects on ethanol teratogenesis and dominance of relative embryonic resistance to malformations / D.M. Gilliam, K.T. Irtenkauf // *Alcohol Clin Exp Res* 14 p.539–545, 1990.
195. Ge Y. Alterations of cerebellar mRNA specific for BDNF, p75NTR, and TrkB receptor isoforms occur within hours of ethanol administration to

- 4-day-old rat pups / Y. Ge, S.M. Belcher, K.E. Light // *Brain Res Dev Brain Res* 151 p.99–109, 2004.
196. Holownia A. Acetaldehyde-induced growth inhibition in cultured rat astroglial cells / A. Holownia, M. Ledig, J. Mapoles, J.F. Menez // *Alcohol* 13 p.93–97, 1996.
197. Henderson G.I. Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus / G.I. Henderson, J.J. Chen, S. Schenker // *Front Biosci* 4:D541–D550, 1999.
198. Holownia A. Ethanol-induced cell death in cultured rat astroglia / A. Holownia, M. Ledig, J.F. Menez // *Neurotoxicol Teratol* 19 p.141–146, 1997.
199. Habbick B.F. “Brain Dymorphology in Individuals with Severe Prenatal Alcohol Exposure” / B.F. Habbick, P.M. Blakley, C.S. Houston, R.E. Snyder, A. Senthilselvan, J.L. Nanson // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* October 2001, Volume 22, Issue 5, Page 341 Adrian D. Sandler .
200. Jones K.L. Early recognition of prenatal alcohol effects: A pediatrician’s responsibility / K.L. Jones // *J Pediatr.* – 1999- Vol. 135 – P. 40-56.
201. Jugdaohsingh R. Moderate alcohol consumption and increased bone mineral density: potential ethanol and non-ethanol mechanisms / R. Jugdaohsingh, M. A. O’Connell, S. Sripanyakorn, et al // *Proceedings of the Nutrition Society*, 65, p.291–310. 2006
202. Kvigne V.L. Characteristics of mothers who have children with fetal alcohol syndrome or some characteristics of fetal alcohol syndrome. [Text] / V.L. Kvigne, G.R. Leonardson, J. Borzelleca, E. Brock, M. Neff-Smith, T.K. Welty // *J Am Board Fam Pract.* -2003.- Vol. 16.- P.296-303.
203. Li T.K. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans / T.K. Li, D.W. Crabb et all. // *Alcohol.Clin.Exp.Res.*-2001.- V.25, N 1.-P. 136-144.

204. Lorraine G. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Report on Moderate Drinking. Alcoholism / G. Lorraine, S. Vivian // Clinical and Experimental Research June 2004 [Volume 28, Issue 6](#), p. 829–847.
205. Moore E.S. New perspectives on the face fetal alcohol syndrome: What anthropometry tells us / E.S. Moore, R.E. Ward, P.L. Jamison, C.A. Morris, P.I. Bader, B.D. Hall // American J of Med Genetics, 2002 -109. - p.249-260.
206. Ogawa T. Differential teratogenic effect of alcohol on embryonic development between C57BL/6 and DBA/2 mice: a new view / T. Ogawa, M. Kuwagata, J. Ruiz, F.C. Zhou // Alcohol Clin Exp Res 2005, 29(5):855-863.
207. Streissguth A.P. Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE): Final Report/ Streissguth A.P. // Seattle: University of Washington School of Medicine. Fetal Alcohol and Drug Unit.1996
208. Thomas J.D. Administration of eliprodil during ethanol withdrawal in the neonatal rat attenuates ethanol-induced learning deficits / J.D. Thomas, G.G. Garcia, H.D. Dominguez, E.P. Riley // Psychopharmacology (Berl) 175:189–195, 2004.
209. 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](http://www.cdc.gov/ncbddd/child/screen_provider.htm)
210. Wakabayashi I. Alcohol abuse as a risk factor for ARDS / I. Wakabayashi, H. Kato // Japanese Journal of Alcohol Studies and Drug Dependence, 2006. – 41.-p. 400–406.
211. Waldschmidt, T. J. Alcohol and inflammation and immune responses. Summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting / T. J. Waldschmidt, R. T. Cook, E. J. Kovacs // Alcohol, 2006. -38. –p. 121–125.
212. Yamada Y. Gene expression changes of sonic hedgehog signaling cascade in a mouse embryonic model of fetal alcohol syndrome / Y.

- Yamada, T. Nagase, M. Nagase, I. Koshima // *The Journal of craniofacial surgery* 2005, 16(6):1055-1061. discussion 1062-1053
213. Xu Y. Ercc6l, a gene of SNF2 family, may play a role in the teratogenic action of alcohol / Y. Xu, X. Chen, Y. Li // *Toxicol Lett* 2005, 157(3):233-239.
214. Zhou F.C. Fetal alcohol exposure reduces serotonin innervation and compromises development of the forebrain along the serotonergic pathway / F.C. Zhou, Y. Sari, T. Powrozek // *Alcohol Clin Exp Res* 29: 141–149, 2005.
215. Abel E.L. Fetal alcohol syndrome in families / E.L. Abel // *Neurotoxicol Teratol* 1988;10:1–2.
216. Streissguth A.P. 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 / A.P. Streissguth et. al. // *Fetal Alcohol and Drug Unit*.1996
217. Hill D.J. Growth factors and the regulation of fetal growth / D.J. Hill, J. Petrik, E. Arany // *Obstst Gynecol* 1998; 92: 2: 179–183.
218. 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 / M. Faxen, J. Nastell, A. Blanck et al. // *Am J Perinatol* 1998; 15: 1: 9–13.
219. Simşek Z. Epidemiology of emotional and behavioral problems in children and adolescents reared in orphanages: a national comparative study[Text] / Z. Simşek, N. Erol, D. Oztop, O. Ozer Ozcan // *Turk. Psikiyatri Derg.* – 2008. –Vol. 19(3). – P. 235–246
220. Berr C., Okra-Podrabinec N, Feteanu D., Taurand S. et all. Dermatoglyphic patterns in dementia of the Alzheimer type: a case-control stud / C. Berr, N. Okra-Podrabinec, D. Feteanu, S. Taurand et all. // *Journal of Epidemiology*

- and Community Health. 1992. -46. p.512-516.
221. Cummins H. Finger prints, palm and soles. An introduction to dermatoglyphics / H. Cummins, Ch. Midlo // Philadelphia. 1943. 1961. Dover Publications, Inc.307 p.
222. Kücken, M. Fingerprint formation /, M. Kücken, A. C. Newell // Journal of theoretical biology, 2005. - 235(1). –p. 71-83.
223. Okajima, M. Development of dermal ridges in the fetus. J. Med. Genet, 1975.-12. p. 243–250.;
224. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature / L.S. Penrose // Birth defects : Orig. Article Series. - 1968. - V.4, - №3. - P.1-13.
225. Qazi, Q. H. Dermatoglyphic abnormalities in the fetal alcohol syndrome / Q. H. Qazi, A. Masakawa, B. McGann, J. Woods // Teratology, 1980. - 21(2)- p. 157-160.
226. Schaumann B. Dermatoglyphics in medical disorders / B. Schaumann, M. Alter // New York: Springer Verlag, 1976
227. Seltzer B. Fingerprint pattern differences in early- and late-onset primary degenerative dementia / B. Seltzer, I. Sherwin // Arch Neurol 1986; 43: 665-8.
228. Tillner I. Furrows and dermal ridges of the hand in patients with alcohol embryopathy / I. Tillner, F. Majewski // Human genetics, 1978. - 42(3). –p. 307-314.
229. Tillner I. Furrows and dermal ridges of the hand in patients with alcohol embryopathy / I. Tillner, F. Majewski // Human Genetics ,1978. -Jun 27. - 42(3). – p.307-314.
230. Wertelecki W. Dermatoglyphics. In:Human Malformations and Related Anomalies, vol II, Oxford Monographs on Medical Genetics / W. Wertelecki // Oxford University Press, New York, 1993.- No.27.- p.999-1016
231. Wilber E. Dermatoglyphic asymmetry in fetal alcohol

syndrome / Wilber, E., Newell-Morris, L., & Streissguth, A. P. // Neonatology, 1993.- 64(1).-p. 1-6.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР



Тынкачев Владимир Владимирович, 11.07.2013 года рождения.

Анамнез жизни скудный: мать страдает хроническим алкоголизмом, роды в алкогольном опьянении. На учете в женской консультации не состояла, не обследовалась. Роды предположительно в сроке 36 недель. Оценка по шкале Апгар 7 баллов.

Поступил в дом ребенка в возрасте 1 мес. 24 дня (54 дня).

Диагноз при поступлении: Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемически-травматического генеза средней степени тяжести. Острый период. ПВ-ишемии. Синдром двигательных нарушений. СВВД. Травма ШОП (ротационный подвывих С1). ВПС: умеренный аортальный порок, не искл. 2-х створчатый аортальный клапан, умеренная дилатация корня аорты, гиперплазия ветвей легочной артерии. НК 0. ФОО. Алкогольный синдром. Пупочная грыжа. Перинатальный контакт по туберкулезу, Luis. Недоношенность 36 недель, СЗРП 2 ст.

Динамика физического развития:

Показатели	При рождении	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	1 год 3 мес.	1 год 6 мес.	1 год 9 мес.	1 год 11 мес.
Вес (гр)	1924	3710	4890	5814	6400	6800	7900	8100	
Рост (см)	40	50	56	60,5	66	66,5	70	71	
Окружность головы (см)	27	35	37	39	40,5	40,5	42	43	
Окружность грудной клетки (см)	25	35	38	40	40,5	40,5	43	43	
Нервно-психическое развитие		3 группа	3 группа	3 группа	3 группа				

Результаты обследования:

ЭЭГ (05.07.2014 г.) - Диффузные изменения БЭА головного мозга легкой степени. Признаки ирритации срединно-стволовых структур. Эпиактивности не зарегистрировано.

ЭКГ (15.08.2013 г.) - синусовая тахикардия с ЧСС 193 в мин.

(21.11.2013 г.) - синусовая тахикардия с ЧСС около 200 в мин.

УЗИ внутренних органов – спленомегалия.

УЗИ сердца (30.10.2013 г.) - ВПС: 2-х створчатый аортальный клапан, умеренное расширение синусового отдела аорты.

Окулист - ангиопатия сосудов сетчатки.

Психоневролог - РЦОН, миотонический синдром, натальная травма. ШОП в анамнезе (ротационный подвывих С 1 слева). Синдром вегетативной дисфункции.

Задержка моторного и психо-речевого развития.

Хирург-ортопед - Двухстороннее продольное плоскостопие 1-2 ст.

Кардиоревматолог - ВПС, умеренный аортальный порок.

*Дерматоглифика:*

На правой руке на 1 пальце ульнарная петля, центральное положение осевого трирадиуса и следы рисунка на тенаре.



На левой руке на 1 пальце ульнарная петля, центральное положение осевого трирадиуса, 1 тип расположения ладонных линий.



*Заболеваемость:*

1 год жизни (в доме ребенка за 10 месяцев): О. фарингит, о. бронхит, ОРВИ, обструктивный бронхит, аденовирусная инфекция;

2 год жизни: рецидивирующий обструктивный бронхит - 6 раз, О. фарингит.

*Заключительный диагноз* – Фетальный алкогольный синдром. ВПС, умеренный аортальный порок: расширение корня аорты, 2-х створчатый аортальный клапан.

Задержка физического развития (низкая масса тела, низкий рост). Вторичное ИДС. Двухстороннее продольное плоскостопие 1-2 ст. Умеренная спленомегалия. Обструктивный бронхит, рецидивирующее течение, ремиссия.