

ЕФРЕМОВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Малахова Жанна Леонидовна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Якушева Марина Юьевна

Официальные оппоненты:

Федоров Игорь Анатольевич – доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской педиатрии.

Аверьянова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и сестринского дела в педиатрии.

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma

Автореферат разослан «_____» _____ 2015г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.102.02,
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности 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.

Одной из основных причин снижения физического развития и явной динамики отставания в нервно-психическом онтогенезе детей является воздействие неблагоприятных факторов на развитие плода. По данным исследований Т.Н. Балашовой, Л.А. Цветковой (2012) 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 (Пальчик А.Б., ФАС: методические рекомендации, 2009). В результате воздействия этанола внутриутробно, формируется клиника, характеризующаяся как фетальный алкогольный синдром (ФАС).

По общемировым данным рождаемость детей с ФАС 1,9 на 1000 (Abel, Sokol, 1987). Распространенность в нашей стране ФАС и ФАСН (фетальный алкогольный спектр нарушений) в официальных источниках не указана.

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

Незначительная часть российских работ (Пальчик А.Б., Шабалов Н.П., 2009 г.; Хацкель С.Б., Попов И.В., 2008 г., 2009 г.; Малахова Ж.Л., 2012 г.) акцентируют внимание на внутриутробной экзогенной интоксикации, как причине внутриутробного токсико-метаболического (в т.ч. и тератогенного) воздействия, и ее последствий в форме врожденных пороков и малых аномалий развития. 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. В России

используются критерии двух систем: Вашингтонские Критерии ФАСН (Пальчик А.Б., 2006); Критерии института медицины США (Бубнов А.А., 2010); Малахова Ж.Л., 2012). Поиск диагностических критериев продолжается и в настоящее время.

Одним из морфологических маркеров являются папиллярные кожные узоры - дерматоглифы (Cummins H., Midlo Ch., 1961), формирующиеся на ранних этапах эмбриогенеза (Гусева И.С., 1986), не изменяющиеся в процессе жизни, специфичные для каждого индивидуума (Wertelecki W., 1993). Однако, несмотря на генетическую детерминацию папиллярного рисунка, на его формирование (Якушева М.Ю., 2001). Кожа и нервная система формируются из эктодермы, поэтому папиллярные узоры отражают морфологическую организацию мозга (Богданов Н.Н., 2004). Исследования по дерматоглифике при ФАС практически отсутствуют (Tillner I., 1978; Wilber E, 1993; Qazi, Q. H., 1980), а их результаты противоречивы. Все это стало поводом к выполнению данного исследования и повлияло на постановку цели и задач.

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 токсического воздействия алкоголя в антенатальный период на ЦНС и особенности формирования дерматоглифического 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 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. 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 обусловлено общностью эмбрионального происхождения нервной системы и кожи из эктодермы.

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 в изданиях рекомендуемых ВАК, и 2 - за рубежом («Canadian Journal of Science and Education», «Medical and Health Science Journal», Чехия).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на научно-практических семинарах в Специализированных Домах ребенка Свердловской области, 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 источников.

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, в.н.с. д.м.н. Якушева М.Ю.) в период с 2011 по 2014 гг. Всего обследован 171 ребенок. Возраст обследованных детей от 2-х мес. до 4-х лет. Из них 122 ребенка воспитанники ГКУЗ СО «СДР» Свердловской области, и 49 детей, посещающих физиологические ДДУ.

Методы исследования

Автор лично осуществлял первичный осмотр всех детей ДР и ДДУ их динамическое наблюдение за весь период исследований (2011 – 2014гг.).

Антропометрические исследования (m, l, ОГ) проводились с использованием стандартных измерительных приборов (сантиметровая лента, ростомер, рычажные и электронные весы) по общепринятым точкам.

Основные лицевые аномалии документировались по трем основным параметрам: измерение длины глазной щели, ширины каймы верхней губы, и выраженность желобка верхней губы (рис. 1).

В основу клинико-диагностического метода были положены: анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей, родовой деятельности, неонатального периода.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) был использован для выявления точечных мутаций в геноме с целью определения врожденной недостаточности ферментов, отвечающих за распад алкоголя.

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

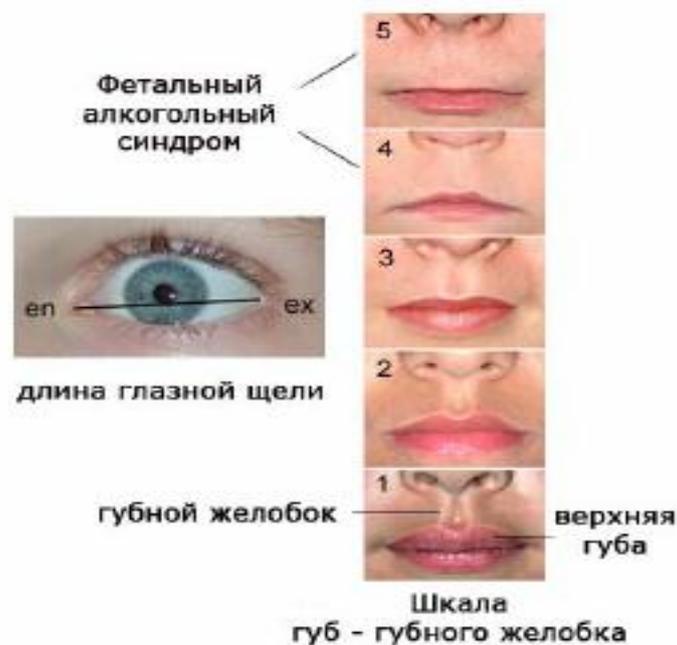


Рис. 1. Шкала выраженности диагностических критериев ФАС

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).

Денверский тест II использовался для оценки психомоторного развития детей раннего возраста (Denver II, Frankenburg W.K., Dodds J., Archer P., et al; Pediatrics. 1992). Был проведен анализ медицинской документации: диагнозов и заключений специалистов-психоневрологов Домов ребенка.

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).

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

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

ЭЭГ исследования осуществлялись при помощи компьютерного электроэнцефалографа «NICOLET Bravo» (США).

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

ЭКГ-исследование проводилось на аппарате Schiller Cardiovit AT-1 (Швейцария).

Исследование дерматоглифических пальцевых и ладонных отпечатков проведено по методу Гладковой Т.Д. (1966) с фиксацией на бумаге с использованием типографской краски (рис. 2) и при помощи планшетного сканера, с последующим переносом изображений в компьютерную программу «Дерматоглифика». Расшифровка дерматоглифических признаков проведена согласно Международной дерматоглифической классификации (Penrose L., 1961; Cummins H., Midlo Ch., 1943).

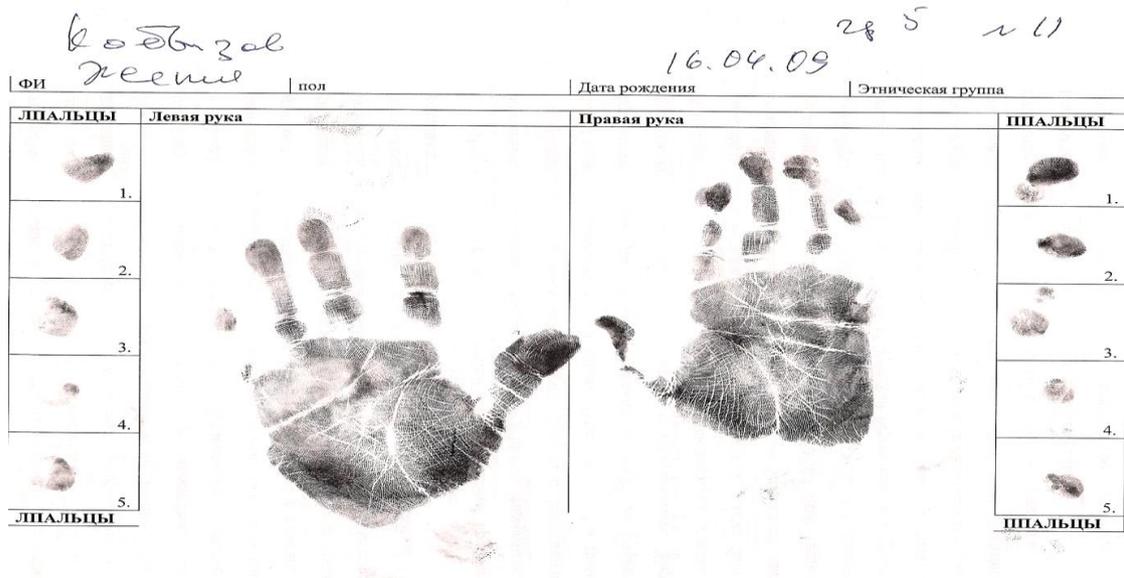


Рис. 2. Отпечатки кистей, с использованием типографской краски

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы «STATISTICA v. 6.0». Проведена оценка как количественных (с нормальным распределением), так и качественных признаков.

Программа «WHO Anthro» (version 3, April 2009) использовалась для обработки всех основных антропометрических измерений.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неблагоприятные воздействия в период внутриутробного развития приводят к наибольшему отрицательному влиянию на ЦНС и психическое состояние человека, чем эндогенные и экзогенные воздействия в постнатальный период. Токсические воздействия в период беременности являются факторами, способствующими развитию различных патологий у плода. Клинические проявления у ребенка, обусловленные приемом алкоголя беременной, называются фетальным алкогольным синдромом (ФАС). ФАС является одной из основных причин отставания в умственном развитии.

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 сформированы 2 выборки:

Основная, 55 детей, критерии включения - диагностические признаки ФАС (m, 1, ОГ при рождении меньше 10 перцентили средних данных в популяции); Контрольная, 67 детей, у которых m, 1, ОГ при рождении больше 10 перцентили. В медицинской документации ДР информация о доношенности или недоношенности зачастую отсутствует, поэтому сроки гестации нами не учитывались. Возраст обследованных детей в диапазоне 2,5 месяца – 4 года. Соотношение мальчиков и девочек составило 68,9% (84 ребенка) и 31,1% (38 детей) соответственно.

На 2-м этапе, выполнено сплошное поперечное обследование воспитанников ДР – проведен анализ физического развития на момент осмотра.

Из 55 детей основной выборки, 47 детей (85,4%) имеют пониженные показатели физического развития и на момент осмотра. Вместе с исследованием физического развития выполнена морфометрия лица по трем основным параметрам: длине глазной щели (РГЩ), ширине каймы верхней губы (ШВГ), и выраженность желобка (ЖВГ), идущего от верхней губы к носу. 2-й этап был закончен формированием 3-х групп:

1-я группа - дети с клиникой ФАС (диагностические критерии ЮМ), имеющие при рождении и на момент осмотра низкие физические показатели - менее 10% перцентили. Морфометрия лица у этих детей на момент осмотра: ширина глазной щели менее 10% перцентили, 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 морфологических отклонений и невысокие данные физического развития, говорящие о вероятном внутриутробном воздействии этанола.

3-я группа (сравнения) - дети, не имеющие клиники ФАС (неФАС) без морфологических отклонений строения лицевого черепа и с нормальным физическим развитием.

Во всех группах есть недоношенные дети и дети с ЗВУР. Следует отметить, что дети с ФАС и чФАС имеют низкие темпы динамики физического развития в сравнении с контрольной группой (неФАС). Это может свидетельствовать об адекватности используемых нами диагностических признаков 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, 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 (О.М. Филькина, Е.Л. Витрук, Т.Г Шанина и др., 2005).

Была проанализирована динамика физического развития всех обследуемых детей ДР и по выделенным группам от рождения до 3-х лет. При рождении показатели массы тела детей ДР расположены во втором коридоре ниже второго стандартного отклонения (-SD), в течение 1-го года жизни они повышаются до первого отрицательного коридора (-SD) и не меняются до 3-х летнего возраста.

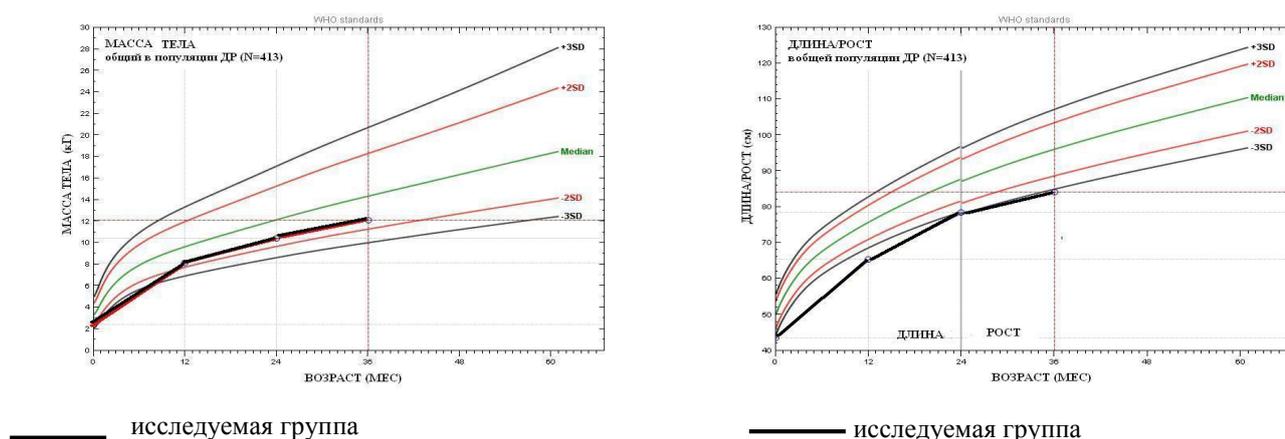


Рис. 3. Динамика физического развития обследуемых детей

Аналогично с данными длины у детей ДР, при рождении показатели находятся ниже критического значения (-3SD), и фактически сохраняются до 3-х лет.

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 (Витрук Е. Л., 2006; Конова С. Р. с соавторами, 2006, 2008;

Ибрагимов А. И., 2006; Широкова О. С., 2007; Волкова О. А., Чередниченко А. М., 2007; Филькина О. М. с соавторами, 2008).

Нечасто авторы отходят от «средних» показателей физического развития (Сибирякова Н.В., 2007; Бубнов А.А., 2010; Малахова Ж.Л., 2012) и выявляют конкретные причины, способствующие таким особенностям роста детей. Такое усреднение показателей создает впечатление об отставании в физическом развитии всех детей, воспитывающихся в ДР (до 98%).

Необходимо отметить, что дети с признаками ФАС и чФАС (1-й и 2-й гр.) за весь наблюдаемый период имеют данные массы тела существенно ниже среднего значения ($\leq 3\%$ для ФАС и $\leq 15\%$ для чФАС). У детей контрольной гр. (неФАС) среднее значение массы тела располагается в среднем коридоре ($=50\text{th}$), а часто имеет значение выше среднего (рис. 4).

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 гр. 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 ДР.

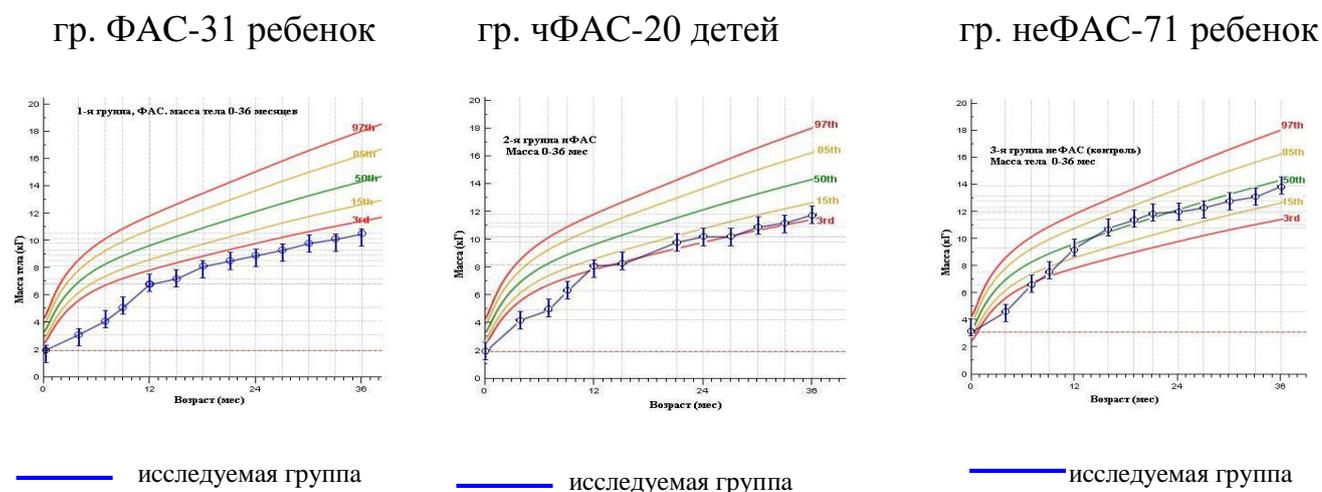


Рис. 4. Динамика физического развития (m) детей ДР по выделенным группам

В контрольной гр. (неФАС) прослеживается сложная динамика показателей роста: на 1-м году они низкие (≤ 15), затем увеличиваются, но не поднимаются выше 50 процентильного значения (рис. 5). По моему мнению, это может свидетельствовать о воздействии других факторов на физическое развитие ребенка, а именно: алиментарного, госпитализма, внутриутробной гипоксии, инфекции и т.п.

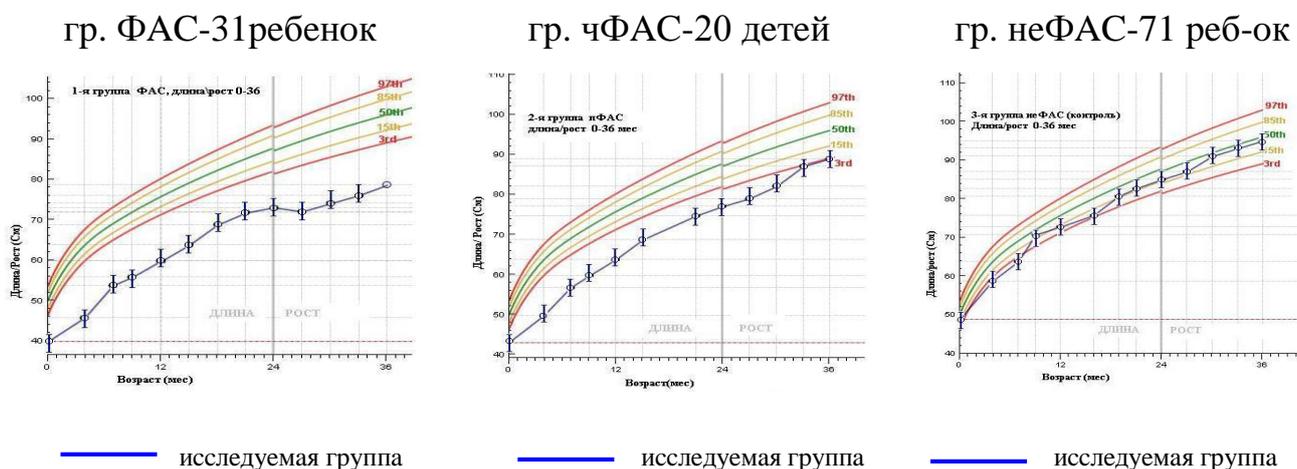


Рис. 5. Динамика физического развития детей ДР по выделенным группам

Проведенный нами анализ физического развития детей показывает четко прослеживающуюся разницу между детьми, в зависимости от их групповой принадлежности. Так как группы были разделены согласно классификации ИОМ, можно сделать заключение о внутриутробном влиянии алкоголя на процессы роста.

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

Динамика изменений параметров ОГ представлена на рис. 6.

В гр. ФАС показатели ОГ в течение всего срока наблюдения находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, в контрольной гр. (неФАС) прослеживается интенсивное увеличение показателя ОГ в течение 1-го года жизни. В возрасте 12 мес. у детей 3-й гр. данные ОГ имеют среднее популяционное значение. В гр. чФАС, характеризующейся также низкими данными ОГ при рождении, на первом году жизни отмечается интенсивная динамика роста ОГ, но в

последующие возрастные периоды ОГ ниже ≤ 15 перцентиля, это соответствует наблюдениям других авторов (McNeil T.F., 1993, Хацкель С.Б., 1994, Малахова Ж.Л., 2012). Размер ОГ позволяет косвенно охарактеризовать объемные размеры мозгового черепа и имеет тесную связь с размерами головного мозга. Снижение интеллект, по данным литературы, имеет четкую связь со снижением размеров ОГ (Simşek Z., 2008).

гр. ФАС-31ребенок

гр. чФАС-20 детей

гр. неФАС-71 ребенок

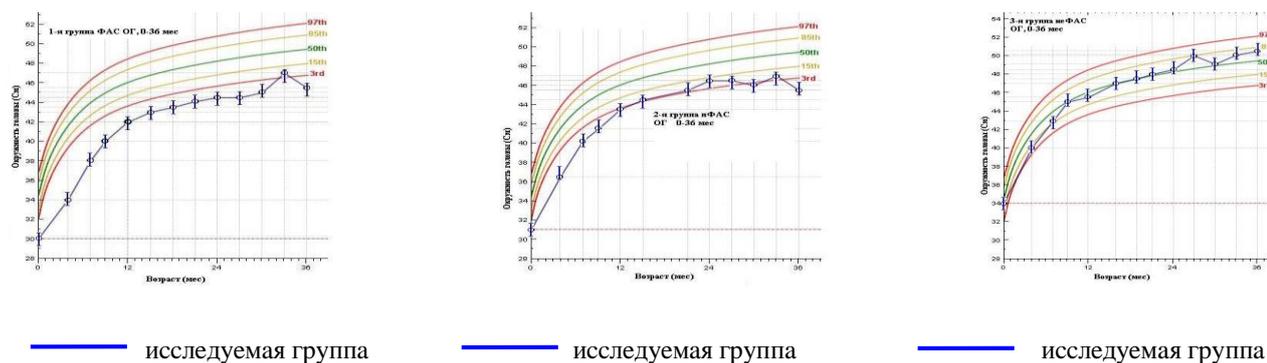


Рис. 6. Динамика ОГ обследуемых детей

Рассматривая различные риски рождения детей с ФАС мы уточняли взаимодействие медико-организационных, биологических, и социальных причин. В моем исследовании хроническим алкоголизмом, по данным мед. документации, страдало 15 женщин (12,3%). Значительная часть беременных (45 человек – 36,9%) не состояли на учете у гинеколога, у 7 (5,7%) были роды на дому, у 5 (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 (Таблица 1). 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. Средний возраст матерей в гр. ФАС составил 34 года, в гр. чФАС – 29 лет, в гр. неФАС – 23 года. Это подтверждается данными исследований других авторов как российских (Малахова Ж.Л., 2012) так и зарубежных (Astley et al., 2000; Kvigne et al., 1998; Stratton et al., 1996).

Таблица 1

Характеристика матерей наблюдаемых детей

| Показатель | Матери детей с ФАС | Матери детей с чФАС | Матери детей с неФАС |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|
| 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. аборт | 0,3 ± 0,1*** | 0,6 ± 0,4 | 0,1 ± 0,1 |
| Среднее число выкидышей | 3 ± 3*** | 1,2 ± 0,7 | 0,4 ± 0,1 |

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

Основная часть детей, поступающих в ДР, изначально находится в ЛПУ, где они обследуются и получают необходимое лечение, после чего переводятся в ДР, имея основной диагноз «Перинатальное поражение ЦНС». Выписки из лечебных учреждений имеют указания на ФАС у 4-х детей.

Дети поступают в ДР в клинически стабильном состоянии. В тоже время срок госпитализация детей по выделенным группам значительно отличается между собой: дети 3-й гр. (неФАС) в среднем составляет 58 дней, детей 2-й гр. (чФАС) – 74 дня, детей 1-й гр.(ФАС) - 86 дней. Данное динамическое несоответствие можно обосновать сложностью достижения стабильного состояния детей с ФАС, особенно в наборе необходимого веса.

По структуре общей заболеваемости у детей ДР преобладают анемия, рахит, атопический дерматит, гипотрофия: анемия в гр. ФАС - 71%, в гр. чФАС - 50,9%, в гр. неФАС – 19%; рахит в гр. ФАС - 88,5%, в гр. чФАС – 62%, в гр. неФАС – 47%;

атопический дерматит в гр. ФАС - 11,1%, в гр. чФАС - 19%, в гр. неФАС - 34,2%; гипотрофия в гр. ФАС - 85,7%, в гр. чФАС – 78%, в гр. неФАС - 12,4%.

Основная часть детей ДР с ФАС и чФАС имеют III группу здоровья, соответственно 96% и 55,8%. Анализ заболеваемости позволил выявить высокую частоту острых инфекций, патология респираторного тракта среди них преобладает. В течение первого года жизни у детей 3-й гр. (неФАС) в среднем выявлено 4 острых инфекционных заболевания на одного ребенка, во 2-й гр. (чФАС) – 5 аналогичных заболевания, наибольшее число заболеваний приходится на одного ребенка 1 гр. (ФАС) - 7 острых инфекционных заболеваний. Детей 1-й и 2-й гр. можно отнести по критериям к категории часто болеющих детей. На 2-м году наблюдения данное положение можно отнести только к детям 1-й гр. (ФАС).

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

Данные моих исследований свидетельствуют и о высокой частоте ВПР у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию алкоголя. Встречаемость ВПР в гр. ФАС - 62,5% и чФАС - 40,6% имеет статистически значимые различия в сравнении с контрольной гр. неФАС (19,6%, $p < 0,001$). Пороки ЦНС являются превалирующими: в 1-й гр. 53,7%; во 2-й гр. – 21,8%; в 3-й гр. – 12,5%, что связано с особенностями метаболизма алкоголя. 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 (Линг Л.Д., Кларк Р.Ф., Эрикссон Т.Б. и др., 2006).

Нередко пороки развития ЦНС связаны с наследственной врожденной патологией. В связи с этим мы решили провести тандемную масс-спектрометрию. С помощью данного метода определялось содержание аминокислот, свободного карнитина, ацилкарнитинов и сукцинилациетона, что позволяет выявить 35 наследственных болезней обмена, обусловленных дефектами обмена аминокислот, органических кислот и дефектами митохондриального β -окисления жирных кислот (фенилкетонурия, гиперфенилаланинемия, лейциноз, некетотическая

гиперглицинемия, тирозинемия, гомоцистинурия, цитруллинемия, гиперорнитинемия, недостаточность орнитинтраскарбамилазы, 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 ССС, то наши данные не совпадают с приводящимися в научной литературе более высокими цифрами (Astley SJ., Bailey D. Et al., 2000). В 1-й гр. (ФАС) врожденные пороки ССС документированы у 13 детей (41,9%), во 2-й гр. (чФАС) – 5 детей (25%), в 3-й гр. (неФАС) – 5 детей (7%).

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

Также проанализированы данные ЭКГ обследуемых детей. Наиболее часто фиксировались ЭКГ-синдромы, которые занимают промежуточное положение между нормой и патологией (Андрианова Е.Н., 2011). 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 гр.), синусовая брадикардия (1 гр. – 9,7%, 2 гр. – 15%, 3 гр. – 5,6%, $p < 0,01$ при сравнении 2 и 3 гр.), синусовая аритмия (1 гр. – 16,1%, 2 гр. – 10%, 3 гр. – 2,8%, $p < 0,001$ при сравнении 1 и 3 гр.), 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 (Андрианова Е.Н., 2011). Установлена связь между функциональным состоянием ЦНС, ВНС и электрофизиологическими механизмами возбуждения миокарда. Подтверждают эту связь и современные молекулярно-генетические и

электрофизиологические исследования (Pelter М.М., 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.

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

По исследуемым гр. дети распределились следующим образом: задержку в психомоторном развитии имеют 90,3% (28) детей гр. ФАС, 80,0% (16 детей) – гр. чФАС, 21,1% (15 детей) – гр. неФАС; умеренное отставание 9,7% (3 ребенка) – гр. ФАС, 20% (4 ребенка) – гр. чФАС и 64,8% (46 детей) – гр. неФАС ($p < 0,005$). Нормальное психомоторное развитие имеют только 10 детей (14,1%) гр. неФАС.

Гр. ФАС и чФАС характеризуются отставанием в развитии социальной адаптации, тонкой моторики, общей моторики, речи. Это свидетельствует об общем отставании в психическом развитии, средний показатель исполнения теста ниже 50%. В гр. неФАС в основном прослеживается отставание в развитии тонкой моторики и речи.

Таким образом, в гр. ФАС и чФАС задержка развития носит относительно равномерный характер и 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).

Анализ результатов ЭЭГ был проведен у 69 детей в возраст от 18 до 29 мес. (1 гр. ФАС – 13 детей, 2 гр. чФАС – 24 ребенка, 3 гр. неФас - 32 ребенка). Необходимо отметить, 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 гр. ФАС и чФАС. В этих гр. редко выявляется «усиление синхронизирующего влияния срединно-стволовых структур», данное изменение доминирует в гр. неФАС (47,8%). Скорее всего, это атрибут медленно волновой активности происходящей из структур ствола головного мозга, который встречается у детей с ППЦНС (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. 1994.).

В результате роста β -активности лобной и лобно-височной локализации возникают нарушения межполушарного синергизма (Duffy F.U. et al. 1989), которые чаще наблюдаются у детей с ФАС и чФАС. β -активность в лобно-центральных областях имеет прямую связь с отставанием в речевом и психическом развитии (Гнездицкий В.В., 2000; Dierks T. et al., 1993). По литературным данным влияние этанола на плод приводит к гипоплазии мозолистого тела (Епистратова Т.В., Соловьев А.Г., 2008). Аналогичные данные по межполушарной рассогласованности биоэлектрической активности выявлено у 34,8% детей 3-й гр. 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 гр. ФАС - 21%, во 2-й гр. чФАС - 37,5%, $p \leq 0,02$) и задержка возрастной феноменизации (в 1-й гр. ФАС - 69% , во 2-й г. чФАС - 62,5%, $p \leq 0,02$).

Диффузные изменения биоэлектрических потенциалов головного мозга преобладают у детей в группах ФАС и чФАС. Это согласуется с данными, полученными при проведении Денвер-теста II. У детей 1-й и 2-й гр. выявлены низкие показатели 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, по литературным источникам есть у каждого ребенка с проявлениями ФАС (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 (Miller M.T. et al., 1984; Stromland K., 1985; Chan T. et al., 1991; Hinzpeter E. et al., 1992; Stromland K., Pinazo–Duran M.D., 2002; Бубнов А.А., 2010).

В группах ФАС и чФАС исследовано состояние зрения у 36 детей и у 53 детей контрольной гр. Средний показатель остроты зрения в 1-й гр. составил $0,77 \pm 0,28$, в 3 гр. - $0,85 \pm 0,26$. Разброс патологии в этих группах колебался от гиперметропии средней степени до миопии тяжелой степени. Эмметропия превалировала у всех обследованных детей. В гр. ФАС гиперметропия составила 38,9%, в 3 гр. неФАС - 23,6%. Астигматизм встречался чаще почти в 4 раза (26%) у детей 1-й гр. ФАС (3 гр. неФАС - 6%). Микрофтальм в 96% отмечен у детей 1 гр. ФАС (неФАС - 0); птоз - 9% у детей 1 гр. ФАС (неФАС - 0); косоглазие - 16% у детей 1 гр. ФАС (неФАС - 3%); амблиопия - 6% у детей 1 гр. ФАС (неФАС - 0), $p < 0,001$.

Таким образом, аномалии зрительного анализатора являются дополнительным подтверждением клиники ФАС, помогая в диагностике заболевания. 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. Метод отоакустической эмиссии (ОАЭ) был использован для исследования состояния слуха у детей ДР.

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

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. Нами было обследовано 98 детей: 49 детей с ФАС,

воспитывающихся в ДР, и 49 детей, посещающих физиологические детские дошкольные учреждения, без проявлений ФАС (группа сравнения подобрана по методу копия-пара по полу, возрасту и национальности). При анализе дерматоглифической картины в целом следует сказать, что нами не обнаружено изменений дерматоглифики, маркирующих большие генетические синдромы (Богданов Н.Н., 2004). Выявлено достоверное повышение частоты встречаемости центрального и бокового положения осевого трирадиуса (табл. 2, $p = 0,003$) у детей с ФАС.

Таблица 2

Положение ладонного осевого трирадиуса t у детей с ФАС
и детей контрольной группы

| | n | Рука | T (%) | T1 (%) | T2 (%) | T1бок (%) |
|----------|----|------|--------|--------|--------|-----------|
| ФАС | 49 | ПР | 73,5 | 12,2 | 8,2* | 6,1* |
| | | ЛР | 67,4** | 20,4** | 10,2* | 2,0 |
| Контроль | 49 | ПР | 89,8 | 10,2 | 0 | 0 |
| | | ЛР | 91,8** | 8,2** | 0 | 0 |

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

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

У детей с ФАС чаще встречается значение центральное T2 и боковое T1 бок. положение осевого трирадиуса, а карпальное положение T в группе сравнения, что согласуется данными Wilber E., 1993, что подтверждает гипотезу об отсутствии тяжелых генетических изменений при ФАС.

Также мы провели морфологическое измерение ладонного трирадиуса (рис. 7). Если провести линии от **a** и **d** к **t**, то образуется ладонный угол, в норме он не превышает 57° , 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. 3.

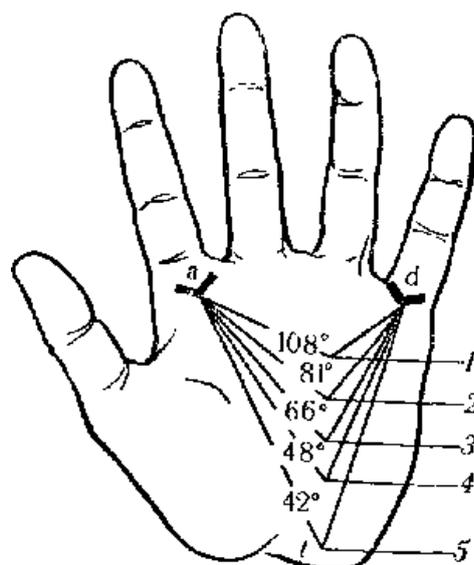


Рис. 7. Главный (осевой) ладонный трирадиус.

Таблица 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 узоров - ульнарной петли и дуги, соответственно уменьшение встречаемости сложных двух дельтовых узоров «завиток» (табл. 4). Согласно теории отечественного специалиста по дерматоглифике Н.Н. Богданова (2004), это свидетельствует о снижении адаптивности, так как простые узоры маркируют более низкий уровень биологической адаптивности, что подтверждается и частотой заболеваемости этих детей острыми респираторными инфекциями.

Характер узоров пальцев рук у детей с ФАС и контрольной группы

| Группа | n | Рука | Арка (%) | Петля ульнарная (%) | Петля радиальная (%) | Завиток, (%) |
|----------|----|------|----------|---------------------|----------------------|--------------|
| ФАС | 49 | ПР | 4,08** | 61,22** | 8,16 | 26,54** |
| | | ЛР | 4,49 | 65,71 | 6,54 | 23,26 |
| Контроль | 49 | ПР | 2,45** | 52,24** | 7,75 | 37,86** |
| | | ЛР | 3,26 | 61,64 | 6,53 | 28,57 |

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

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

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., Солониченко В.Г. (1994), повышенная узорность тенара свидетельствует о нарушении электрической активности мозга и наличии «эпигенетических деструкций».

Обнаруженное нами у детей с ФАС увеличение узорности гипотенара (табл. 5) и в I межпальцевом промежутке ($p < 0,001$) могут свидетельствовать о токсическом воздействии алкоголя на ЦНС и, как результат, возникновение метаболических нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

В исследованиях Tillner et al. (1978) 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. (1993) 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.

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, $p < 0,001$

Таким образом, в группе детей с ФАС достоверно чаще встречаются простые узоры на пальцах петля ульнарная и арка, центральное и боковое положения ладонного осевого трирадиуса, увеличение узорности гипотенара, узорности тенара на правой руке. 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, $p < 0,05$).

1. 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%).

2. 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).

3. 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%).

4. В группе детей с ФАС и чФАС чаще встречаются ВПР (ФАС – 62,5%, чФАС – 40,6%, неФАС – 19,6%). Преобладают пороки со стороны ЦНС (ФАС – 53,7%, чФАС – 21,8%, неФАС – 12,5%) и ССС (ФАС – 41,9%, чФАС – 25%, неФАС – 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 РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. «Антропометрические и краниофациальные знаки пренатального воздействия алкоголя на ребенка», Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии», Уфа, 2007. Малахова Ж.Л., Бубунов А.А., Ефремов А.В.
2. «Оценка фенотипических и психолого-педагогических характеристик детей в контексте последствий алкогольных эффектов плода», Уральский медицинский журнал, № 5 (45), 2008, с.67-69. Малахова Ж.Л., Бубунов А.А., Ефремов А.В.
3. «Закономерности роста детей с фетальным алкогольным синдромом», Вестник УГМА, вып.25, 2012, с.53-56. Малахова Ж.Л., Ефремов А.В.
4. «Фетальный алкогольный синдром как исход антенатального воздействия алкоголя», Вестник Уральской академической науки, № 3 (49), 2014, с.226-228 Якушева М.Ю., Малахова Ж.Л., Ефремов А.В.
5. «Фетальный алкогольный синдром: патогенетические основы», обзор литературы, «Наркология» № 11, 2014, с.73-83. Малахова Ж.Л., Ефремов А.В.
6. «The brain damage in fetal syndrome (experimental and pathological study)», Malakhova Zh. L., Efremov A. V. «Canadian Journal of Science and Education».
7. «Количественная оценка частоты значения главного осевого ладонного трирадиуса (угол АТД) при пальмоскопии у детей – воспитанников домов ребенка», Материалы 70 всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и ЗО», 28-30 апреля 2015 г., Ек-г.
8. «Способ постнатальной диагностики фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста», Бюллетень «Изобретения, полезные модели» № 10, М., 10.04.2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВПР – врожденный порок развития
 ГЩ – глазная щель
 ДДУ – детские дошкольные учреждения
 ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
 ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
 ДР – дом ребенка
 ЖВГ – желобок верхней губы
 ЗВУРП – задержка внутриутробного развития плода
 НСГ – нейросонография
 ОГ – окружность головы
 ОГр – окружность груди
 РВЖ – ранг выраженности желобка
 РГЩ – размер глазной щели
 УИТ – учреждения интернатного типа
 ФАС – фетальный алкогольный синдром
 чФАС – частичный фетальный алкогольный синдром
 ФАСН – фетальный алкогольный спектр нарушений
 ЦНС – центральная нервная система
 ШВГ – ширина верхней губы
 ЭЭГ – электроэнцефалограмма
 IQ – intelligence quotient (коэффициент интеллекта)
 l – длина/рост
 m – масса