

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И
СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Бубнов Александр Аркадьевич

**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕДСТВИЙ
ВНУТРИУТРОБНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 — педиатрия

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

**Доктор медицинских наук,
заслуженный работник высшей школы,
профессор В.И. Шилко**

Екатеринбург – 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ-ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА	11
1.1 Особенности роста и развития детей в учреждениях типа Дом ребенка (ДР).	11
1.2 Стигматизация, как признак внутриутробного неблагополучия ребенка.	13
1.3 Матери детей – воспитанников Дома ребенка	17
1.4 Биомаркеры внутриутробного поражения.	17
1.5 Внутриутробное воздействие токсикантов на плод.	18
Заключение	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ОСОБЕННОСТЕЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	41
3.1 Результаты морфометрических исследований детей раннего возраста в популяции воспитанников Дома ребенка (скрининг 1-го и 2-го этапа).	41
3.2 Сравнительная характеристика основных антропометрических показателей в популяции детей-воспитанников Дома ребенка по группам.	51
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И ПСИХОФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ - ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНО ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ	64
4.1 Женщины – матери в выделенных группах детей Дома ребенка.	64
4.2 Оценка нервно-психического развития у детей с последствиями внутриутробного воздействия алкоголя.	68

Глава 5.	ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТЕЙ - ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНО ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ	73
5.1	Особенности биоэлектрической активности головного мозга детей с внутриутробным воздействием алкоголя.	73
5.2	Уровень постоянного потенциала (УПП) мозга у наблюдаемых детей	76
5.3	Суточный паттерн температуры тела, как показатель общей циркадной нейроэндокринной регуляции.	80
5.4	Состояние основных сенсорных систем у детей по группам.	83
5.4.1	Органы зрения	83
5.4.2	Органы слуха.	86
	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
	ВЫВОДЫ.....	100
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФАС- фетальный алкогольный синдром

чФАС- частичный (парциальный) фетальный алкогольный синдром

неФАС- фетальный алкогольный синдром не установлен

ЦНС- центральная нервная система

ИОМ- национального института здоровья США

ЭЭГ- электроэнцефалография

УПП- уровень постоянного потенциала

ДР- Дом ребенка

МАР- малые аномалии развития

М- масса ребенка

Д- длина ребенка

Д/Р- длина/рост ребенка

Ог- окружность головы ребенка

Огр- окружность грудной клетки

РГЩ- размер глазной щели

РМГ- размер между глазами

ЖВГ- желобок (фильтр) верхней губы

ШВГ- ширина верхней губы

МКБ 10- Международная классификация болезней, 10 редакция

ФАСН- фетального алкогольного синдрома нарушения

SD- величина среднего стандартного отклонения

ИМТ- индекс массы тела

ЗВУР- задержка внутриутробного развития

СЗВУР- симметричная задержка внутриутробного развития

TGF- β - трансформирующий фактор роста

FGF- инсулиноподобный фактор роста

Денвер-II- Денверский скрининговый тест оценки развития ребенка

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования определена ухудшением состояния физического и нервно-психического развития детей, одной из основных причин которого является неблагоприятное течение антенатального периода (Альбицкий В.Ю., 2004). Отмечается, что при антенатальном поражении центральной нервной системы, при достаточном уровне оказания перинатальной помощи дети не достигают возрастного уровня нервно-психического развития (Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е., Философова М.С., 2000; Кочерова О.Ю., 2005).

Гораздо большие отклонения нервно-психического развития отмечается у детей, воспитывающихся в Домах ребенка. Практически все воспитанники домов ребенка (98%), несмотря на хорошее питание и медицинское обслуживание, отстают в физическом и нервно-психическом развитии. У подавляющего большинства таких детей (74,1%) наблюдается комплексное отставание нервно-психического развития (Лещенко М.В., Тонкова-Ямпольская Р.В., и др. 2000; Дьячкова М.Г., 2004; Долотова Н.В., 2005; Филькина О.М., Воробьева Е.А., 2006).

Ежегодно в России более 130 тыс. детей лишаются родительского попечения, 70% из них уходят в семьи, 30% - в детские интернаты на полное государственное обеспечение. Продолжает увеличиваться число детей, оставшихся без попечения родителей в раннем возрасте. Среди детей, ежегодно поступающих в дома ребенка, три четверти из них составляют дети первого года жизни (Д. И. Зелинская, 2008).

В настоящее время во многих работах уделяется большое внимание изучению состояния здоровья детей с акцентом на гипоксико-ишемическую причину при перинатальном воздействии. Изучены особенности вегетативной нервной системы (Краснова Е.Е. с соавт., 2004), дыхательной, пищеварительной (Горелов А.В. с соавт., 2005), сердечно-сосудистой (Попов С.В., 2003), костно-мышечной систем (Воробушкова М.В. с соавт., 2004). Такие дети формируют группу часто болеющих, более склонны к

хроническому течению заболеваний; у них чаще выявляются кожные и респираторные аллергозы (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. с соавт., 1999; Тонкова-Ямпольская Р.В., 2002; Маркова Т.А., 2003; Балаболкин И.И. с соавт., 2003), а также отклонения физического развития (Васильев М.Д., 2000; Чиненова Н.С., 2001; Шниткова Е.В., 2003). Все эти нарушения наиболее выражены у воспитанников домов ребенка (Ларина О.А., 2005; Филькина О.М. с соавт., 2006).

Ряд работ посвящен особенностям здоровья детей с такими исходами перинатальных поражений центральной нервной системы, как синдром дефицита внимания и гиперактивности (Кривоногова Т.С. с соавт., 2003; Кочерова О.Ю., 2005), детский церебральный паралич (Виноградова Л.И. с соавт., 2000; Васильева Е.М. с соавт., 2005).

Однако в конце XX века произошло изменение структуры поражений нервной системы у воспитанников домов ребенка за счет повышения частоты интоксикационной этиологии (Хацкель С.Б., 2004). Тогда как данных об особенностях здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы достаточно, внутриутробные воздействия на плод и их последствия изучены недостаточно.

Следует отметить, что матери воспитанников Дома ребенка, относятся к группе социального риска по факторам, осложняющим течение внутриутробного периода в жизни ребенка, что ярко проявляется в тяжести состоянии ребенка после рождения. Отмечено, что 82,3 % женщин имеют никотиновую зависимость, практически половина матерей страдают алкоголизмом и наркоманией (47,3% и 49,3%) соответственно (Тиунова Е. Ю. 2008), 81,6% женщин не наблюдались во время беременности.

Редкие отечественные работы (Хацкель С.Б., Попов И.В., 2008,2009) подчеркивают значение внутриутробной экзогенной интоксикации, как причины внутриутробного тератогенного воздействия и его последствий в форме врожденных пороков и малых аномалий развития. Однако эти данные разрозненны, не систематизированы. Как было сказано выше, более

половины матерей страдает алкоголизмом и дети от них составляют группу риска, что наиболее выражено именно у воспитанников ДР. Так в теоретическом и академическом плане хорошо известно и достаточно полно представлено в литературе последствия приема алкоголя женщиной во время беременности (Renate L., 2006; Ramadoss J. et. al., 2008). Описан и имеет право «гражданства» фетальный алкогольный синдром (ФАС) (Lemoine P., 1968; Jones KL., et. al., 1973; Clarren SK, 2001; Astley SJ., 2004). Однако практикующие врачи не устанавливают такой диагноз у детей. Затруднения в этом вопросе понятны еще и потому, что кроме отсутствия подобного грифа в отечественно списке диагнозов, нет и апробированной, широко известной методики определения ФАС. Представленные в зарубежной медицинской периодике диагностические подходы также имеют различия, их специфичность дискутируется. В этом контексте нелишне упомянуть такие диагностические системы, как Вашингтонские Критерии ФАЧН (The 4-Digit Diagnostic Code. Seattle: University of Washington, 2004), Руководящие принципы ЦКЗ (CDC Retrieved on 2007), Критерии института медицины США (Clarification Institute of Medicine (IOM) criteria FASD, 2005), Канадские руководящие принципы (FASD : Canadian guidelines for diagnosis, 2005), используемые главным образом в англоязычных странах. В Европе, в настоящее время, не существует согласованной диагностической схемы ФАС. Британская медицинская ассоциация приводит все диагностические системы, с рекомендацией использования врачами-практиками на самостоятельный выбор (FASD : A guide for healthcare professionals, BMA 2007). Многочисленные критерии диагностики и увеличивающееся число составляющих ФАС характеризует «полный» вариант синдрома, но зачастую не позволяет точно определить варианты всего спектра фетальных алкогольных нарушений (СФАН), которые несомненно имеются и важны в процессе динамического, возрастного наблюдения за такими пациентами, прогнозе развития патологических состояний и заболеваний. Вместе с тем имеются доказательства возможности компенсации и реабилитации

внутриутробных алкогольных поражений, в частности нарушений ЦНС, при ранней диагностике, кооперации узких специалистов, с ранним и адекватным диагнозу медико – педагогическим комплексным подходом к ведению этих пациентов (FASD: A guide for healthcare professionals, BMA, 2007).. В том числе и во взрослом состоянии, что указывает на перспективное направление научного поиска.

Приведенные данные определили выбор цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования - выявить морфо-функциональные особенности общего развития и состояния центральной нервной системы у детей раннего возраста с последствиями внутриутробного воздействия алкоголя для научного обоснования дифференцированного наблюдения и реабилитации этих детей в условиях Дома ребенка.

Задачи исследования

1. Выявить, на основании биометрических измерений, морфо-функциональные особенности детей с неблагоприятным течением внутриутробного периода.
2. Установить валидность применения биометрических данных, как диагностических критериев фетального алкогольного синдрома (ФАС) на основании классификации Национального института медицины США (ИОМ, 2005).
3. Изучить относительную частоту и распространенность последствий внутриутробного алкогольного воздействия среди детей – воспитанников ДР и в общей популяции детей раннего возраста. Сравнить общие морфо-функциональные характеристики роста и развития детей с ФАС и состояния функции ЦНС.
4. Научно обосновать необходимость системы ранней диагностики СФАН для дифференцированного наблюдения и реабилитации этих детей в условиях ДР.

Научная новизна исследования

Впервые, на основании морфобиометрических показателей, установлено, что в популяции детей-воспитанников Домов ребенка Свердловской области имеются множественные мальформации, что свидетельствует о неблагоприятном течении внутриутробного периода развития.

Отмечено, что биометрия «малых аномалий развития» (МАП), наряду с антропометрией и данными анамнеза, дает возможность установить состояния СФАН, таких как диагноз фетального алкогольного синдрома (ФАС) и, близкого к нему состояния – частичного (парциального) фетального алкогольного синдрома (чФАС) на основании критериев классификации Института медицины США (ИОМ, 2005).

Показано, что высокая частота отставания физического развития определялась у воспитанников ДР, отнесенных при диагностике к группам ФАС и чФАС.

Установлено, что в группах ФАС и чФАС статистически достоверно определяется задержка нервно-психического развития детей.

Определены особенности электрофизиологических показателей (ЭЭГ, УПП) при ФАС и чФАС, ассоциированы с нарушениями нейросенсорного аппарата.

Получены оригинальные данные о нарушении циркадного ритма температуры тела, как интегративного показателя особенностей нейроэндокринной регуляции детей с СФАН.

Обоснован подход к ранней диагностике ФАС и проведению дифференцированных реабилитационных мероприятий.

Практическая значимость исследования

Определены значения морфобиометрических показателей в качестве диагностических критериев и, как характеристика выраженности степени

последствий внутриутробного воздействия алкоголя на плод, согласно классификации Института медицины США (ИОМ, 2005).

Научно обоснованы последствия влияния внутриутробного алкоголя, как этиологического фактора задержки физического и нервно-психического развития детей с ФАС и чФАС.

Раскрыты направления для дифференцированного подхода при наблюдении за формированием здоровья детей раннего возраста с ФАС и чФАС в Доме ребенка.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выделение групп с морфометрическим комплексом по альтернативным признакам на основании критериев Института медицины США (ИОМ, 2005), позволяет диагностировать СФАН у детей раннего возраста.
2. Значимость комплекса диагностических критериев Института здоровья США (ИОМ, 2005) подтверждена результатами сравнительного исследование в ДР и общей популяции, лабораторно-инструментальными исследованиями (определение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$, скрининг-тест психомоторного развития Денвер-тест II, ЭЭГ, УПП, отоакустической эмиссией, состоянием зрительного анализатора и циркадного ритма температуры тела).
3. Необходима ранняя диагностика СФАН для дифференцированного подхода к лечебным и реабилитационным мероприятиям у детей, находящихся в Доме ребенка.

Апробация работы

Основные положения работы представлены на научно-практических семинарах в Специализированных домах ребенка № 1, № 2, № 4, № 6. Свердловской области. Материалы диссертации изложены нами в докладах и тезисах, на: Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» Уфа, 2007; VII российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» Москва, 2008г;

XIV межрегиональной конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных», Пенза, 2009г; Конгрессе акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург, 2009 года; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» Уфа, 2009.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены на базе Государственных учреждений здравоохранения Свердловской области типа «Специализированный дом ребенка» № 1, № 2, № 4, № 6, № 9. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ. Получен патент на полезную модель № 93250 от 27.04.2010.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, построенного по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 5 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 9 рисунками. Библиография включает 85 отечественных и 153 зарубежных источников

ГЛАВА 1. МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ-ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА

1.1 Особенности роста и развития детей в учреждениях типа Дом ребенка (ДР)

Ежегодно в России более 130 тыс. детей лишаются родительского попечения; 70% из них уходят в семьи, 30% - в детские интернаты на полное государственное обеспечение. Продолжает увеличиваться число детей, оставшихся без попечения родителей в раннем возрасте. Среди детей, ежегодно поступающих в дома ребенка, три четверти из них составляют дети первого года жизни (Д. И. Зелинская, 2008).

Особое место среди учреждений системы призрения сирот занимают ДР, призванные решать весь комплекс проблем воспитанников, но при этом являются лечебно-профилактическим учреждением здравоохранения. Чаще всего при поступлении в ДР дети имеют серьезные отклонения в состоянии здоровья. Установлено, что у них выявляются осложнения внутриутробного развития (у 64%), различная степень асфиксии (у 61,1%). Каждый второй ребенок рождается с признаками перинатальной патологии, 48% - были недоношенными или с низкой массой тела, у 10% - зарегистрированы врожденные и наследственные заболевания при рождении, в периоде новорожденности больны 70 - 80% воспитанников Домов ребенка (Альбицкий В.Ю., Баранов В.А., Гасиловская Т.А. и др. 2007).

Дети имеют отягощенный «родительский» анамнез. Среди них высока доля нежеланных детей; рожденных родителями, страдающими алкоголизмом, туберкулезом, сифилисом, диабетом, психическими заболеваниями (Решение коллегии Министерства здравоохранения ..., 2000).

По данным официальной статистики, заболеваемость воспитанников домов ребенка за 10 лет возросла на 14% и составила в 2002 г. 4817,4 на 1000 детей среднесписочного состава (Альбицкий В.Ю., Баранов В.А.,

Гасиловская Т.А. и др. 2007). В ее структуре ведущее место занимают болезни нервной системы и органов чувств, наследственные заболевания и врожденные аномалии развития — ими страдают до 80% воспитанников (Решение коллегии Министерства здравоохранения ..., 2000). Отмечается рост болезней органов дыхания на 9%, нервной системы на 10%, эндокринной системы и расстройств питания на 6%, отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, на 25%. На высоком уровне держится число детей с рахитом II – III степени, анемией (Альбицкий В.Ю., Баранов В.А., Гасиловская Т.А. и др. 2007). Более чем у половины детей наблюдается нарушение пластических процессов - дефицит массы тела, роста, отклонения физического развития (Лещенко М.В., 2000).

Отличительной особенностью воспитанников учреждений интернатного типа является преобладание сочетанной полиорганной патологии, большого количества хронических заболеваний. В генезе формирования сложного симптомокомплекса лежит, как правило, мультифакторное недифференцированное поражение соединительной ткани, в виде MASS-подобного (73,85%), марфаноидного (16,53%) или элерсopodobного фенотипов (9,62%). Отмечено клиническое проявление мезенхимальной недостаточности и высокий уровень стигм (≥ 10). Большинство воспитанников учреждений интернатного типа имеют замедленный (38,25%) и средний (52,98%) темп развития, тогда как дети, воспитывавшиеся в семьях, средний (57,91%) и высокий (26,14%) (Басманова Е. Д., 2009). В работе не описано признаков генетических нарушений, хотя клинико-лабораторное описание может подтвердить возможность специфических синдромов, причина которых нам не ясна. Наличие различных форм девиантного поведения подтверждает заинтересованность ЦНС и психики, что тоже должно иметь свое объяснение. Дети, поступающие в Дом ребенка и воспитывающиеся в нем, представляют собой, особую группу, требующую повышенного клинико-педагогического внимания и более глубокого изучения.

Мы не нашли решение вопросов действия конкретных патогенетических механизмов, за редким исключением, таким как например в работе Е. А. Воробьевой (Воробьева Е. А., 2008), с указанием гипоксически-ишемическими перинатальными поражениями ЦНС легкой и средней степени тяжести. Перинатального поражения нервной системы и материнской депривации в других источниках (Альбицкий В.Ю., 2004; Либова Е.Б. 2003; Мухамедрахимов Р.Ж., 2003). В свою очередь отмечается, что конце XX века, произошло изменение структуры поражений нервной системы у воспитанников домов ребенка за счет повышения частоты внутриутробной интоксикационной этиологии (Хацкель С.Б., 2004).

Таким образом, особенности течения внутриутробного периода, факторы, приводящие к нарушению естественного процесса развития плода, последствия этого воздействия у детей-воспитанников ДР требуют дальнейшего и более пристального изучения.

1.2 Стигматизация, как признак внутриутробного неблагополучия ребенка

Внешними признаками патологии внутриутробного онтогенеза являются малые аномалии развития (МАР) – структурные нарушения, которые не нарушают функций органов (Барашнев Ю.И.,2004; McNeil T.F., 1993). У здоровых детей, по данным Ю.И.Барашнева, отмечаются 0- 6 МАР (в среднем $2,3 \pm 0,08$) (Барашнев Ю.И.,2004). В своих исследованиях С.Б. Хацкеля и Попов И.В. показали, что независимо от этиологии поражения нервной системы во внутриутробном периоде, общее количество МАР (стигматизация) у детей-сирот больше, чем у здоровых детей в популяции (Хацкель С.Б., 2004; Попов И.В., 2004). Кроме того, стигматизация детей с алкогольным поражением нервной системы выше, чем при гипоксическом поражении. При этом у детей с неблагоприятным антенатальным алкогольным анамнезом не только преобладает высокий уровень стигматизации, но и среднее число МАР статистически достоверно выше, чем у детей группы сравнения (Попов И.В., 2004). Говоря о нормальном

развитии (эмбриона и человека), мы должны иметь в виду, что развёртывание программы генотипа происходит в некоторых жёстких пределах, и по определённым законам. Нормальным онтогенетическим развитием является такое, которое обеспечивает оптимальную реализацию генотипа в конкретных условиях среды. При обсуждении проблемы аномалий нужно помнить о различной роли их в эволюционном процессе и в индивидуальном развитии (Петленко В.П., Царегородцев Г.И., 1979). Интересна формулировка А.А.Малиновского с соавторами (А.А.Малиновский и соавт., 1976): компромисс генотипа со средой всегда есть здоровье, нарушение компромисса - болезнь. Термином аномалии развития П.Г.Светлов (П.Г.Светлов, 1962) обозначал любые патологические изменения онтогенеза и их последствия. Причины весьма большого числа разнообразных заболеваний и конституциональных дефектов действуют в течение утробного периода жизни. Автор подчёркивает, что различные повреждающие агенты, действуя в одну и ту же стадию развития эмбриона, могут вызвать почти тождественные аномалии развития и, наоборот, воздействием одного и того же агента на зародышей разных стадий развития можно получить разнообразные аномалии. Это означает, что при повреждениях специфические особенности стадии развития зародышей имеют большее значение, чем специфические различия и способ действия разных патогенных агентов.

Согласно Г. Стоккард (G.Stockard, 1921) и в последующем П.Г.Светлов (П.Г.Светлов, 1962) пришли к выводу, что повреждаемость эмбрионов с ходом эмбриогенеза всегда снижается. На некоторых, сравнительно коротких этапах эмбриогенеза, названных критическими периодами развития, повреждаемость резко возрастает, а причиной локальных аномалий является несовпадение во времени критических периодов развития разных зачатков зародышей: наиболее опасным периодом развития зародышей человека являются первые 7-8 недель после оплодотворения (Рис 1).

Рисунок 1.



Примечание к таблице (согласно современным представлениям о тератогенезе):

- в первые две недели развития воздействие внешних тератогенов обычно приводит к гибели зародыша;
- с 3-й по 8-ю недели - к крупным морфологическим отклонениям;
- начиная с 9-й недели у зародыша, как правило, возникают физиологические дефекты и малые морфологические отклонения.

темным отмечены стадии наибольшей, серым - наименьшей чувствительности зародыша к тератогенам.

В виду того, что у эмбрионов на ранних стадиях органы располагаются комплексами, топографические временные коррелятивные связи способствуют образованию "эмбриональных" форм органов, сохраняющихся иногда в виде аномалий и вариантов во взрослом состоянии (Н.В. Попова-Латкина 1962). Таким образом, малые аномалии развития, чаще всего не являются патогномоничными ни для одного из заболеваний. Однако в определенных соотношениях МАР могут образовывать синдром, как характерное проявление генетических, патогенетических, этиологических и тератогенных нарушений.

1.3 Матери детей – воспитанников Дома ребенка

По литературным данным, матери детей, находящихся на воспитании в ДР, во время беременности в женской консультации не наблюдались в 66,6% случаев, только 15% встали на учет после 32-34 недель беременности. Таким образом, 81,6% женщин не были обследованы во время беременности, не принимали витаминно-минеральные комплексы для беременных. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имели 87,4% женщин

(гестоз 72,5%, угроза невынашивания 30,1%). Хроническая соматическая патология диагностировалась у 48,3%. Анемией страдали более половины матерей. От повторных беременностей родились три четверти (72,1%) воспитанников дома ребенка, каждый десятый ребенок, от пятой и более беременности (9,8%). Отмечено, что 82,3 % женщин имели никотиновую зависимость, практически половина матерей страдали алкоголизмом и наркоманией (47,3% и 49,3%) соответственно.

Отмечается, что треть воспитанников дома ребенка (35%) были рождены преждевременно, из них 12,2% рождены с глубокой степенью недоношенности (III-IV). Более половины детей (58,3%) родились с внутриутробной гипотрофией I степени, и 19,4 % - с гипотрофией II степени. Обращает внимание высокая степень перинатального поражения центральной нервной системы (100%), внутриутробное инфицирование (73,5%), нарушение мозгового кровообращения – в 56,5%, задержка внутриутробного развития плода- 58,3% и др (Альбицкий В.Ю., Баранов В.А., Гасиловская Т.А. и др. 2007).

Как видно, матери воспитанников ДР относятся к группе риска по факторам, осложняющим течение внутриутробного периода в жизни ребенка, что ярко проявляется в тяжести состоянии ребенка после рождения. Именно эти факторы формируют, в большей своей части, течение последующих периодов развития ребенка.

1.4 Биомаркеры внутриутробного поражения.

Большие затруднения в определении этиопатогенеза внутриутробных поражений вызывает отсутствие четких критериев этиологической диагностики. Наиболее распространенным методом определения формы поражения является синдромальный подход, учитывающий сочетание морфологических и функциональных факторов. Так, например, при врожденной патологии, обусловленной хромосомными аномалиями, среди которых на первом месте находится трисомия по 21-й паре- синдром Дауна,

первичная диагностика исходит именно из сочетания характерных фенотипических особенностей (стигм). Фенотипические характеристики синдрома могут быть подтверждены специфическим биомаркером (трисомия) при анализе кариотипа ребенка.

В свою очередь, как известно, дети в Доме ребенка имеют повышенную частоту малых аномалий развития (МАР), которые формируют изменения фенотипа, но не имеют доказанных генетических механизмов реализации. В настоящее время эти нарушения развития связывают с процессами внутриутробного программирования плода под воздействием внешних и внутренних факторов в системе мать-плацента-плод.

Экологическая среда развития эмбриона и плода формируется его непосредственной связью с материнским организмом через плаценту и гомеостаз матери, который обусловлен факторами внешней среды. Таким образом, происходит репрограммирование хромосомной информации плода методами эпигенетических изменений, что в целом обуславливает адаптивное внутриутробное программирование. Особенности состояния матери, включающие обеспечение ее нутриентами, факторы здоровья и внешней среды, нервно-психический статус, отражаются на состоянии плода и, в последующем, ребенка. В частности, при воздействии веществами, обладающими токсическим, тератогенным свойствами, возможно репрограммирование естественных, генетических процессов развития. Обычно это может быть связано с пестицидами, лекарственными веществами (талидамид, каротин и т.п.), наркотическими (опиоиды, канабиоиды и кокаин и т.п.), бытовыми психоактивными веществами (никотин и алкоголь). Несомненно, что по степени распространенности употребление этилового алкоголя и курение табака занимают первое место.

1.5 Внутриутробное воздействие токсикантов на плод

В течение последних десятилетий специалистам различных медицинских областей приходится сталкиваться с последствиями воздействия на беременных женщин различных токсикантов. В период с

1991 по 2000 гг. в России число больных наркоманией, состоящих на учете, выросло с 21,5 до 198,4 человек на 100 тыс. населения; сама заболеваемость за эти годы увеличилась с 3,0 до 50,7 человек. При использовании методик определения реальных данных о наркозависимых лицах эти показатели необходимо увеличить в 5-10 раз (Иванец Н.Н., 2002, Киржанова В.В., 2002, Энтин Г.М и соавт., 2003).

В последние годы количество детей, рожденных от беременных женщин, употребляющих в процессе вынашивания ребенка наркотики, непрерывно растет. В 1994 г. По Санкт-Петербургу данный показатель составил 4,4 на 1000 новорожденных, в 1996 г. - 10,3, а в 1998 г. возрос до 22,3 (Хацкель С.Б и соавт.2000). Следовательно, данная проблема приобретает серьезное социальное звучание.

Несомненно, что, помимо прямого воздействия на организм будущей матери, употребление токсикантов влияет на развитие и рост плода, исход беременности, состояние новорожденного в первые часы и дни жизни и последующее развитие ребенка. Однако, в отечественной литературе мало сведений о последствиях употребления наркотических веществ женщинами до и во время беременности. Эти данные не только разрозненны, но, по некоторым вопросам, противоречивы. Между тем, именно дети, находящиеся в ДР, чаще всего имеют реальные признаки клинических, мутагенных, тератогенных воздействий токсикантов.

Последствия внутриутробного воздействия токсикантов на плод зависят от: вида употребляемого наркотика, дозы вещества, способа его употребления (курение, внутривенные инъекции, интраназальное введение и др.), характера его употребления (эпизодическое, периодическое, постоянное), периода беременности, в течение которого имело место употребление. Эффект воздействия токсикантов на эмбрион или плод модулируется материнским организмом и плацентой; сложное взаимодействие всех составляющих обуславливает влияние на

распределение, метаболизм и выведение токсикантов. Беременность изменяет течение многих процессов в организме женщины. В связи с этим, распределение токсикантов у беременных женщин отличается от такового у небеременных. Часть процессов выступает в качестве защитных механизмов, ослабляющих воздействие токсикантов на плод, другая часть, наоборот, усиливает токсическое влияние.

Изменения в организме женщины при нормально протекающей беременности оказывают непосредственное влияние на фармакокинетику токсикантов в системе мать-плацента-плод. В связи с физиологической гиперволемией (увеличение объема плазмы) беременных в 3-м триместре беременности характерно снижение начальной концентрации токсикантов при одновременном увеличении объема его распределения. Жировые отложения способствуют накоплению жирорастворимых токсикантов (например, каннабиноидов). Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на распределение токсикантов в организме беременной, является снижение концентрации сывороточных альбуминов по мере увеличения срока беременности, что уменьшает связывание токсикантов белками сыворотки крови после 15-й недели беременности. В результате повышения концентрации свободной фракции токсикантов уменьшается время их полуэлиминации. Общий клиренс веществ почти всегда возрастает, что позволяет говорить о большем снижении концентрации токсикантов в сыворотке крови и тканях беременных во времени по сравнению с небеременными. Увеличивается почечная экскреция, обусловленная повышенным током крови в почках, повышенным уровнем гломерулярной фильтрации, пониженным связыванием токсикантов с альбумином, повышением клиренса креатинина. Именно эти факторы определяют повышенный почечный клиренс токсикантов у беременных.

Одним из важных факторов, определяющих характер и степень прямого влияния токсикантов на плод, является их трансплацентарный перенос. Большинство токсикантов проникает в плод при условии

выраженного градиента их концентраций в крови матери и плода, и отсутствия метаболических превращений их ферментными системами плаценты. В сыворотке крови плода возможна даже более высокая концентрация токсикантов при его трансплацентарном переносе, что связано с особенностями взаимодействия токсикантов с белками крови беременной и плода. Вещества в крови плода связываются с белками сыворотки крови вдвое легче, чем в организме матери, что не сопровождается повышением их фармакологического эффекта. Через плацентарный барьер особенно легко проникают жирорастворимые неионизированные токсиканты. Существенными факторами, определяющими трансплацентарный переход токсикантов, являются морфофункциональная зрелость плаценты, а также интенсивность маточно-плацентарного кровотока. Выраженное снижение маточно-плацентарного кровотока, наблюдающееся при ряде акушерских и экстрагенитальных заболеваний беременных (поздние токсикозы, пороки сердца, гипертоническая болезнь и др.), может нарушать трансплацентарный переход токсикантов от беременной к плоду.

Основная биотрансформация токсикантов в организме плода происходит в печени, хотя надпочечники, поджелудочная железа и гонады также участвуют в этом процессе. Определенная роль принадлежит также различным ферментным системам плода в зависимости от сроков антенатального развития. Хотя печень плода человека уже на 12-14-й неделе беременности содержит ферменты, способные окислять токсиканты, однако детоксикационная функция у плода снижена из-за низкой активности ферментных систем, обеспечивающих ее. Большинство токсикантов, подвергающихся окислению, у новорожденных имеет более длительный период полувыведения.

Не менее существенным фактором, определяющим особенности фармакокинетики токсикантов в организме плода, является экскреторная функция почек. В последнем триместре беременности между плодом и

амниотической жидкостью наблюдается стабильный уровень обмена водной средой и растворенными в ней токсикантами, что поддерживается путем заглатывания плодом токсикантов и последующей элиминацией их через почки в околоплодные воды. В этих условиях амниотическая жидкость представляет собой резервуар токсикантов, что может приводить к их кумуляции в организме плода с возникновением токсического эффекта. Обратное поступление токсикантов от плода к матери происходит путем обратной диффузии через плаценту и всасывания через плодные оболочки.

Воздействие токсикантов на эмбрион или плод приводит к об-цитотоксическим и тератогенным эффектам (Bell G.L., 1995, Brent R.L., 1995, Volpe J.J. 1992). Специфика действия токсикантов определяется химической структурой и характером его взаимодействия с клеточными мишенями. Повреждающее действие токсикантов на эмбрион и плод может проявляться по-разному: эмбриолетальный эффект, когда вещество вызывает до- или постимплантационную гибель зародыша, тератогенный эффект - врожденные пороки развития и фетопатии - морфофункциональные нарушения различных органов и тканей на плодной стадии развития.

Рассматривая токсиканты, как потенциальные тератогены, необходимо учитывать общие положения учения о тератогенезе. Эффективность тератогенов зависит от дозы, стадии развития эмбриона или плода (критические периоды эмбрионального развития), а также от индивидуальности генотипов матери и плода, определяющих метаболизм тератогенов.

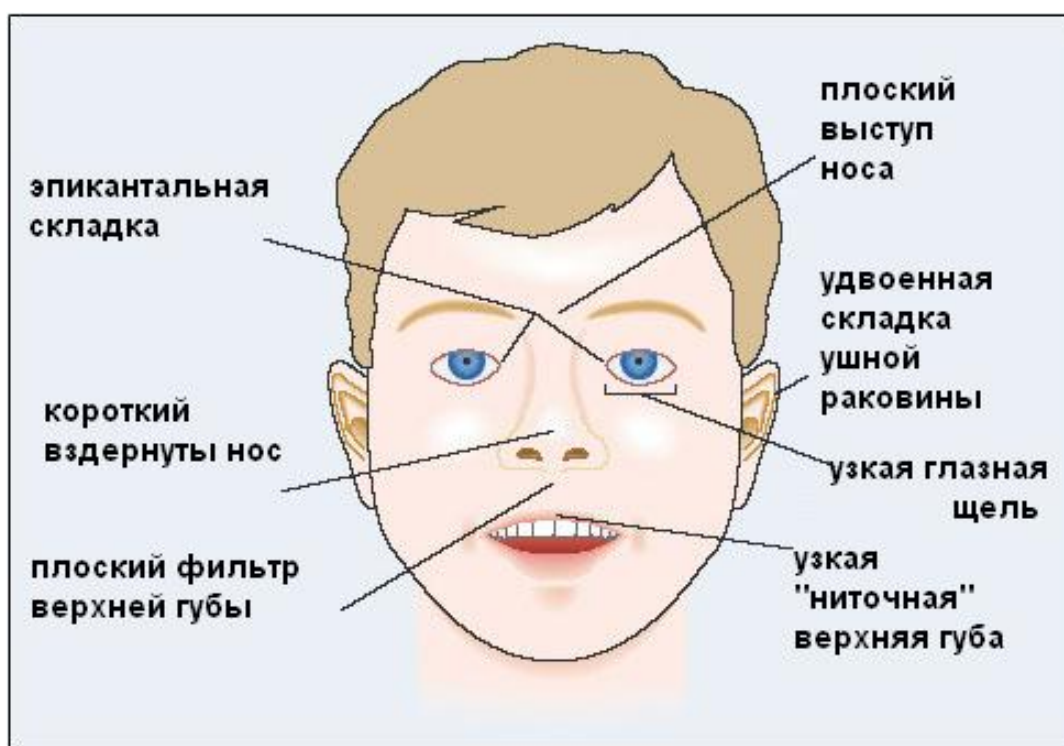
Как уже говорилось выше, этиловый алкоголь является наиболее распространенным токсикантом во всем мире. Впервые синдромокомплекс последствий алкоголизма матери был описан Lemoine P. с соавторами (1968) и в дальнейшем назван фетальным алкогольным синдромом (ФАС) (Jones K.L. and Smith D.W., 1975). Правильнее, однако, говорить об алкогольной эмбриофетопатии, поскольку алкоголь действует и на эмбриональной стадии.

Патогномоничных симптомов (биомаркера) для ФАС нет, поэтому его не всегда легко идентифицировать в течение периода новорожденности. При постановке диагноза необходимо ориентироваться на 3 основных критерия: пренатальное и/или послеродовое замедление роста; вовлеченность ЦНС; определенные черепно-лицевые дисморфии (Jones K.L. and Smith D.W., 1975, Огурцов ПЛ. и соавт., 2001).

Основные морфологические аномалии лица при ФАС представлены на Рис. 1.1.1

Рис. 1.1.1 Основные морфологические аномалии лица при ФАС

(Jones K.L. and Smith D.W., 1975)



ФАС развивается только тогда, когда женщина, страдающая алкоголизмом, не прекращает употребление спиртных напитков во время беременности. Имеется прямая зависимость между количеством и длительностью приема алкоголя матерью, с одной стороны, и тяжестью и обширностью нарушений развития плода, с другой. В тоже время некоторые младенцы от матерей, злоупотребляющих алкоголем, имеют неполный

синдромакомплекс, проявления которого обозначаются как фетальные алкогольные эффекты (ФАЭ) (Day N.L., et al.1991). ФАС и ФАЭ можно рассматривать, как две крайние точки в непрерывного ряда клинических нарушений.

ФАС - наиболее распознаваемая причина задержки умственного развития с частотой проявления в мире 1,9-2 случая на 1000 живорожденных (Abel E.L., 1998), но истинные показатели встречаемости ФАС и ФАЭ, вероятно, гораздо больше, потому что признаки и симптомы ФАС могут быть слабо выражены. Считается, что около 5% всех врожденных аномалий могут быть объяснены пренатальным воздействием алкоголя (Pietrantonì M., 1991). Если ежедневное потребление алкоголя будущей матерью составляет 150 мл этанола, то вероятностью 30% у ее детей либо сформируется ФАС, либо возникнут ФАЭ, либо дети будут нормальными (Streissguth AP., et al.,1991). Хотя самая большая вероятность формирования ФАС имеется у детей, рожденных от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом, в то же время любая беременная рискует родить больного ребенка, если употребляет алкоголь во время вынашивания плода.

Данные о тератогенном эффекте этанола были подтверждены на различных видах лабораторных животных: мышах, крысах, морских свинках, собаках. Возникновение врожденных пороков развития под влиянием алкоголя у различных видов экспериментальных животных является важным доказательством его выраженных тератогенных свойств.

Наряду с непосредственным влиянием этанола и ацетальдегида на эмбрион и плод существенную роль в возникновении ФАС играют многочисленные нарушения обмена веществ, которые возникают при алкоголизме матери (Вегхейн П. В., 1981). Проявлениям тератогенного действия этанола способствуют такие факторы, как несбалансированное питание матери, заболевания беременной, интоксикация ксенобиотиками и др.

Злоупотребление алкоголем в течение беременности приводит к 2-4-кратному увеличению частоты ее прерывания во втором триместре у умеренно и много пьющих женщин. Младенцы с признаками ФАС в три раза чаще рождаются преждевременно (Harlap S., 1980).

Отставание в росте является типичным проявлением ФАС. Пренатальное потребление алкоголя в первый и второй месяц беременности увеличивает риск иметь ребенка с низкой массой при рождении. Сообщалось о более низкой массе тела, сниженных величинах роста и окружности головы при рождении в потомстве матерей, которые непрерывно употребляли алкоголь в течение беременности (Geva D., 1993). Эти расстройства сохранялись до школьного возраста детей. Задержка роста начинается еще в период внутриутробной жизни, выявляется при рождении и становится особенно выраженной в первые месяцы. Обычно она сочетается с отставанием ребенка в общем развитии, которое имеет тенденцию сохраняться в течение детства, хотя у некоторых детей возможен «ростовой скачок». Младенцы с ФАС в среднем на 700 г меньше при рождении, чем младенцы, родившиеся без подобных нарушений. В дальнейшем у них отмечается замедление роста до 3-7-летнего возраста (Day N.L. et al., 1881, Larsson G., 1985, Streissguth AP. et al. 1991).

Тератогенное действие алкоголя не вызывает сомнений. Среди многочисленных врожденных аномалий развития для ФАС наиболее характерны следующие: микроцефалия, уплощенный затылок, низкий лоб, дисплазия ушных раковин, микрофтальмия, укорочение глазных щелей, косоглазие, маленький седловидный нос, большой рот с тонкими губами, выпуклой верхней губой и узкой красной каймой, сглаженный фильтр верхней губы, гипоплазия верхней челюсти, ретрогнатия (сдвиг верхней челюсти кзади) в грудном возрасте, микрогнатия или относительная прогнатия в пубертатном возрасте.

Среди других пороков развития, иногда сопутствующих ФАС,

отмечают врожденные пороки сердца, пороки верхних и нижних конечностей, пороки диафрагмы, гидронефроз, нарушения развития наружных и внутренних половых органов, множественные гемангиомы.

Тератогенный эффект алкоголя зависит от дозы. Отмечена положительная связь между черепно-лицевыми дизморфиями новорожденного и количеством потребления алкоголя матерью в течение беременности (Munger Ronald G. et al.1996). Симптомы ФАС были обнаружены приблизительно у 10% младенцев, матери которых употребляли крепкие напитки в пересчете на 30-50 г чистого спирта. У тех младенцев, матери которых принимали более 70 г этанола в день, риск увеличивался до 19 и 40% (Ерохова З.Н. и соавт, 1997).

Тератогенные эффекты алкоголя зависят от периода беременности. Употребление алкоголя в течение первого триместра приводит к многочисленным аномалиям развития плода, а воздействие во время второго и третьего вызывает замедление роста, неврологические и поведенческие отклонения. Врожденные пороки развития связаны, как правило, только с тяжелым алкогольным злоупотреблением. Однако наблюдаются также тератогенные эффекты алкоголя и при легком или умеренном злоупотреблении им. Важно, что во время беременности нет абсолютно безопасного количества потребляемого алкоголя (Mills J.L., 1987). Количество, безопасное для одной женщины, может быть очень опасным для другой. Это обусловлено генетически детерминированной индивидуальностью процессов обмена веществ и детоксикации этанола в организме женщины. Определенную роль в реакции на алкоголь и его метаболиты может также играть генотип плода.

Приблизительно у 80% детей, родившихся с признаками ФАС, наблюдаются нарушения ЦНС. Они выражаются в церебральных параличах, судорогах, нарушении координации, состояниях возбуждения и в других отклонениях центрального генеза. Эти симптомы, отмечающиеся с момента

рождения, как правило, сохраняются или прогрессируют в течение многих лет жизни ребенка. Деменция, присущая ФАС, почти всегда имеет прогрессирующий характер. Клинические наблюдения, свидетельствующие о глубоком поражении ЦНС при ФАС, подтверждаются результатами патологоанатомических исследований. Наиболее часто у этих детей обнаруживают грубые структурные аномалии больших полушарий в виде недоразвития свода черепа, окклюзионную гидроцефалию, недоразвитие сосудистых сплетений желудочков мозга. При гистологическом исследовании препаратов мозга находят гетеротопию клеток глии и атипичное расположение клеточных слоев, свидетельствующее о нарушениях миграции нейронов в процессе внутриутробного формирования корковых структур (Claren S.K., Smith D.W., 1978).

К последствиям алкоголизма женщин относятся психопатологические расстройства потомство: нарушения сна, гиперактивность с нарушениями поведения - непослушанием, невнимательностью, сниженная обучаемость (Coles Claire D., 2000).

Неблагоприятные психопатологические расстройства пренатального алкогольного воздействия имеют тенденцию сохраняться и после периода новорожденности (Locke-Wellman J., 2000, Roebuck T.M., Mattson S.N., Riley E.P., 1999). Наблюдения в домашних условиях за поведением детей, пренатально подвергнутых воздействию алкоголя в умеренных количествах, показывают, что они менее внимательны, неусидчивы и менее послушны (Landesman-Dwyer S, 1989). У детей с ФАС были описаны и другие нейроповеденческие и аффективные отклонения: повышенная отвлекаемость, возбудимость, агрессивность, дисциплинарные нарушения, аутизм и необучаемость (Nanson J.L., 1992). Проверка на соответствие детей их возрасту показала, что большинство детей с ФАС имеют моторную, умственную и социальную задержку развития. Последствия даже умеренного пренатального алкогольного воздействия проявляются в пониженных умственных показателях детей, по крайней мере, до 6-летнего возраста.

Результаты многочисленных исследований влияния курения табака на беременность, эмбрион и плод до сих пор не дают однозначного заключения о количественном вкладе курения в патологию беременности состояние новорожденного.

Первое сообщение в 1957 г. о замедлении роста у потомства курящих матерей было подтверждено последующими исследованиями. Оказалось, что курение ответственно за 20-35% всех случаев появления новорожденных с низкой массой тела. Причем уменьшение массы тела новорожденного оказалось прямо пропорционально количеству сигарет, выкуренных матерью за день. В среднем младенец, внутриутробно подвергнутый действию табака, имеет тенденцию к задержке внутриутробного развития и весит на 150-250 г меньше, чем ребенок от некурящей матери. Масса тела новорожденных, матери которых прекратили курение в первом триместре, сопоставима с массой тела младенцев от некурящих матерей (Abel E.L., 1980).

Неблагоприятные эффекты курения матери на неврологическое и поведенческое развитие детей признаны многими исследователями. Эти эффекты, хотя и менее выраженные, чем задержка роста, при рождении, но, вероятно, даже более значимы на последующих этапах жизни. Наркотизация беременной опиатами существенно отражается на прогнозе и исходе родов. При внутриутробном воздействии опиатов дети от наркозависимых матерей рождаются незрелыми и с низкой массой тела. Размеры тела новорожденных также не соответствуют их гестационному возрасту (Buckley W., et al., 1983, Friis- Hansen B. et al., 1983). Длина тела, окружности груди и головы снижены по сравнению с нормой. Последующие измерения через 18 мес. показали, что у значительной части детей сохраняются уменьшенные размеры головы. Правда, в другом исследовании приводятся нормальные величины окружности головы (Little B.B., et al., 1990). У 30 % детей при рождении масса тела оказывается ниже 2500 г, причем маловесность сохраняется в течение всего первого года жизни (Москаленко В.Д., 1991). По другим данным отечественных исследователей, более 70% таких новорожденных имеют

массу тела ниже 2300 г (Раут Ч.П., 2000). У новорожденных часто наблюдаются расстройства обмена веществ, гипогликемия. Дети, подвергшиеся пренатальной опиатной наркотизации, существенно отстают в физическом развитии на первом году жизни от развития здоровых младенцев; уже к 3 мес. жизни у всех детей диагностируют дистрофию пренатального генеза 2-й степени, резистентную к традиционно проводимой терапии (Хацкель С.Б., 2000). К 6 мес. у трети детей дистрофия достигает 3-й степени. Отмечается замедление роста. В отличие от здоровых недоношенных, у детей, родившихся от наркозависимых матерей, не наблюдается характерного «ростового скачка», а, напротив, выявляется равномерное отставание показателей роста в первом полугодии жизни. К концу первого года жизни у всех детей дефицит длины тела увеличивается.

Внутриутробное воздействие опиатов приводит к структурным (органическим) аномалиям мозга плода, которые могут лежать в основе нейроповеденческих нарушений, типичных для воздействия опиатов на плод. В то же время убедительных данных за увеличение частоты врожденных пороков развития при злоупотреблении опиатами нет (Little B.B., et al., 1990).

Марихуана - наиболее часто используемый наркотик. В экспериментах на животных установлено, что марихуана приводит к увеличенной резорбции эмбрионов, задержке внутриутробного развития и проявлениям тератогенеза (Hutchings D.E., et al. 1987).

У людей, однако, влияние употребления марихуаны во время беременности на развитие эмбриона и плода изучено слабо. Не обнаружено ассоциации между использованием марихуаны и частотой мертворождений или спонтанных аборт (Richardson G.A., et al. , 1993).

Сведения об уменьшенной длине и низкой массе тела новорожденных, матери которых курили марихуану на ранних сроках беременности, противоречивы.

В то же время опубликовано несколько сообщений о марихуане как тератогенном факторе для человека. Младенцы, рожденные матерями, курившими марихуану имели ФАС-подобный синдром, две или большее количество дисморфических особенностей (Hingson R., et al.,1982). Другие авторы не нашли увеличения частоты врожденных пороков развития в потомстве таких матерей (Fried P.A, et al.,1984) и никаких эффектов марихуаны на морфологическое развитие плода (Astley S.J., 1992, Hingson R. et al. 1989).

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что негативные эффекты пренатальной экспозиции марихуаной на рост и развитие детей, их неврологические и поведенческие показатели не могут быть отвергнуты, но в то же время требуют еще подтверждения.

Описание отдельных случаев патологии у детей, родившихся у кокаин - зависимых женщин, недостаточно для строгого доказательства тератогенных эффектов кокаина. Критическая оценка многочисленных данных литературы позволяет заключить, что тератогенный риск для экспонированного кокаином плода невелик, но он все же больше, чем для популяции в целом.

Одним из наиболее подтвержденных эффектов кокаинизации младенцев является уменьшение окружности головы при рождении, степень которого часто коррелирует с небольшим объемом мозга. Сообщается также о низких массе тела и росте и других признаках недоношенности (Chasnoff 1.,et al. 1992). Кокаин может быть отнесен к слабым тератогенам. Физические аномалии, хотя и небольшие, а также неврологические и поведенческие отклонения способствуют общему замедленному развитию и проявлению большей заболеваемости. Младенцы от кокаинзависимых матерей выглядят физически нормальными, хотя и маленького роста. (Eisen L., et al.1991).

О влиянии амфетаминов на плод и новорожденного ребенка известно немного. В случае, когда низкие дозы амфетаминов использовались в виде лекарства, аномалий обнаружено не было. Увеличения врожденных пороков

развития в результате внутриутробного воздействия амфетаминов не обнаружено (Little B.B., et al.1988).

Заключение

Выявление воздействия токсикантов на течение беременности, развитие эмбриона и плода с методической точки зрения крайне затруднено, т.к. женщины, злоупотребляющие токсикантами, редко применяют только одно вещество. Они лишены пренатальной заботы, страдают соматической патологией, нарушением питания, сопутствующими инфекциями. Все эти факторы сами по себе могут неблагоприятно влиять на репродуктивную функцию, развитие эмбриона и плода. Вместе с тем дети, находящиеся в социальных учреждениях типа Дом ребенка, являются группой риска по возможному внутриутробному воздействию токсикантов. Влияние токсикантов на эмбрион может выражаться в формировании врожденных пороков развития. Описана повышенная частота различных пороков развития у них. Однако убедительных данных об увеличении частоты в нашей стране врожденных пороков развития при злоупотреблении женщинами никотином, опиатами, марихуаной нет.

Из всех описываемых токсикантов к тератогенам в строгом смысле слова правомерно отнести алкоголь. Тератогенный эффект алкоголя характеризуется сочетанием врожденных пороков развития (черепно-лицевые дизморфии) с нарушениями умственного и физического развития. По мнению ряда авторов, к тератогенам можно отнести и кокаин. Его тератогенные последствия обусловлены сосудистыми нарушениями в плаценте и у плода. Тератогенный эффект других разбираемых токсикантов обсуждается и требует более четких доказательств.

Действие большинства токсикантов на плод приводит к изменениям антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность головы). Достоверная задержка росто-весового показателя описана у новорожденных, матери которых принимали алкоголь, опиаты, кокаин и курили табак во

время беременности.

Отклонения в неврологическом и поведенческом развитии детей признаны многими исследователями в связи с употреблением беременными алкоголя, табака, опиатов и кокаина. Описаны симптомы абстиненции у новорожденных.

Таким образом, воздействие токсикантов на эмбрион и плод складывается из общетоксического, тератогенного действия и специфического действия. Оценка влияния токсикантов должна проводиться с позиций общих эффектов на плод и здоровье ребенка. Эффекты, затрагивающие многие системы развивающегося организма, должны оцениваться комплексно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники исследования.

Научное исследование носило клинический характер и состояло из 3 разделов: 1-го ретроспективного, 2-го и 3-го проспективного (сравнение с контролем). Исследование проводилось в период с 2005 по 2009 год, на базах Государственных учреждений здравоохранения Свердловской области: «Специализированный дом ребенка» № 1, № 2, № 4, № 5, № 6, № 9 (ДР). В общий массив исследования вошли дети 4-х детских дошкольных физиологических учреждениях общего типа (ДОО) в г. Екатеринбурге, 326 детей в возрасте от 1,5 до 6 лет и 42 человека, учеников 4-го класса общеобразовательной школы (ОШ) г. Екатеринбурга, средний возраст – 11 лет.

Структура исследования (дизайн)

Согласно целям и задачам исследование осуществлено в несколько этапов, включающих:

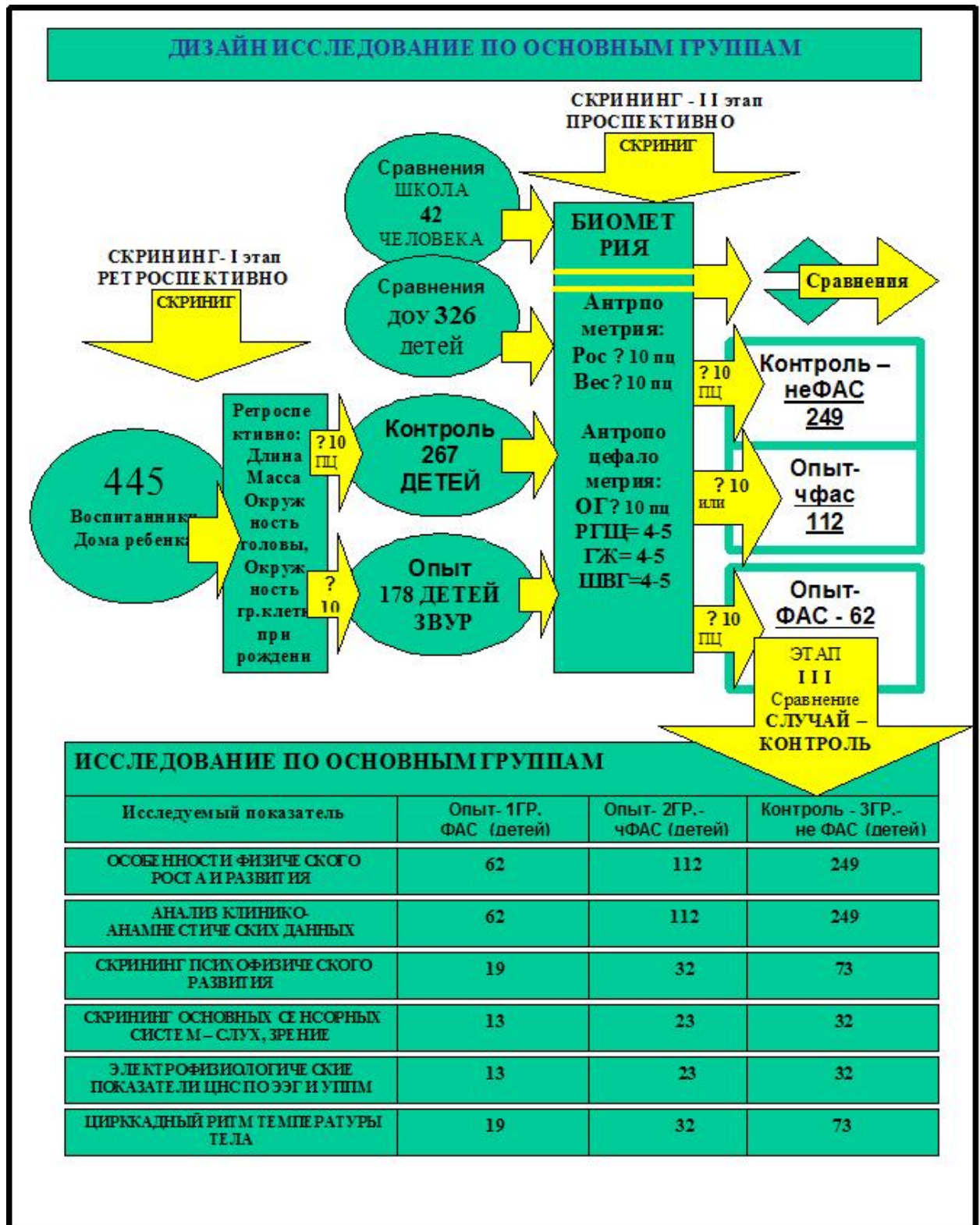
1-й этап – ретроспективный скрининг популяции детей – воспитанников ДР по анамнестическим данным альтернативных показателей массы (Мр), длины (Др), окружности головы (ОГр) и грудной клетки (ОГКр) при рождении (n=445).

2-й этап – проспективный, скрининг по альтернативным показателям массы (М), длины/роста (Д/Р), окружности головы (ОГ), размеру глазной щели (РГЩ), рангу выраженности желобка (ЖВГ) и ширины верхней губы (ШВГ) для выделения ФАС и чФАС (n=445). С целью валидации диагностической методики обследованы дети ДОО (n= 326) и ОШ (n= 326).

3-й этап – проспективный, изучение состояния физического, психофизического развития детей по выделенным группам (ФАС, чФАС и

неФАС), состояния ЦНС по данным ЭЭГ, УПП мозга, циркадного ритма температуры тела и основных сенсорных органов – слуха и зрения. Алгоритм (дизайн) исследования представлен на Рис. 2.1

Рисунок 2.1.



После проведения I-го, ретроспективного учета антропометрических данных при рождении ребенка, две сформированные выборки детей: 1-я (основная) и 2-я (контроль) стали участниками II этапа скрининга. Он включал в себя выявление следующего ведущего диагностического критерия ФАС – морфологических характеристик строения лица по альтернативным показателям.

Итогом II –го этапа скрининга явилось формирование трех групп детей на основании диагностических критериев (Рис. 2.2)

Рис. 2.2 Система критериев диагностики ФАС Института медицины США» (адаптировано, IOM criteria FASD, 2005),

Фетальный Алкогольный Синдром (ФАС): определение диагноза

	A	B	C	D	E	F
ДИАГНОЗ	Доказанное употребление алкоголя	Характерные аномалии лица	Отставание весо/ростовых показателей	Аномалии/ пороки центральной нервной системы	Нарушения психо-эмоционального развития	Врожденные пороки
ФАС с доказанным употреблением алкоголя во время беременности						
ФАС с отсутствием доказательства употребления алкоголя						
пФАС - парциальный ФАС (частичный ФАС)		отдельные	или	или	или	
Алкоголь ассоциированные нарушения развития (AAR) Ассоциированные с алкоголем пороки и дефекты развития (общий термин для определения врожденных пороков и нарушений развития, связанных с приемом алкоголя)						
Дефекты развития, связанные с алкоголем						
Нервно-психические дефекты развития, связанные с алкоголем						
Цветной ключ: Темно серый = диагностический критерий Серый = диагностический признак, который учитывается при наличии критериев A или B, пФАС диагностируется, когда A+B+ (C или D или E) Светло серый = не является диагностическим критерием, но подтверждает правомочность основных доказательств						

Выборку составили дети:

I группа: диагноз ФАС (Q 86 по МКБ 10) согласно диагностическим критериям;

II группа: парциальный ФАС – определение нескольких признаков, свидетельствующих о возможном воздействии на ребенка внутриутробного алкоголя;

Контрольную выборку составили дети:

III группа: неФАС – полное отсутствие признаков, свидетельствующих о воздействии на ребенка внутриутробного алкоголя;

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

На III этапе проспективного исследования, типа сравнения с контролем, дана характеристика по выделенным диагностическим группам.

Методы и инструменты.

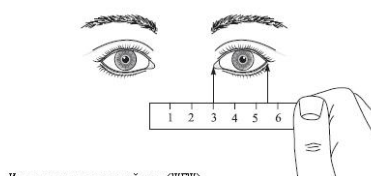
Измерения показателей размера окружности головы (ОГ, см), продольных размеров глазной щели (РГЩ, в см), размера расстояния между глазами (РМГ, см), (Рис. 2.3)

Рис. 2.3

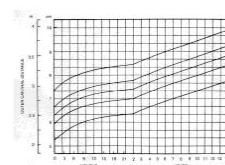
Измерение ОГ, РГЩ, РМГ



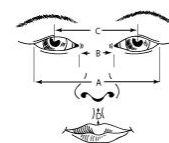
Измерение окружности головы



Измерение продольной глазной щели (РГЩ)

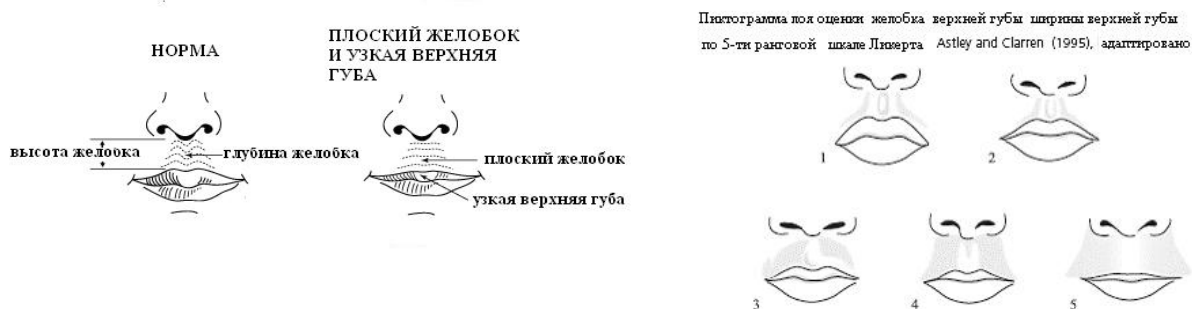


Adapted from Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th Ed., ed. Jones, KJ.



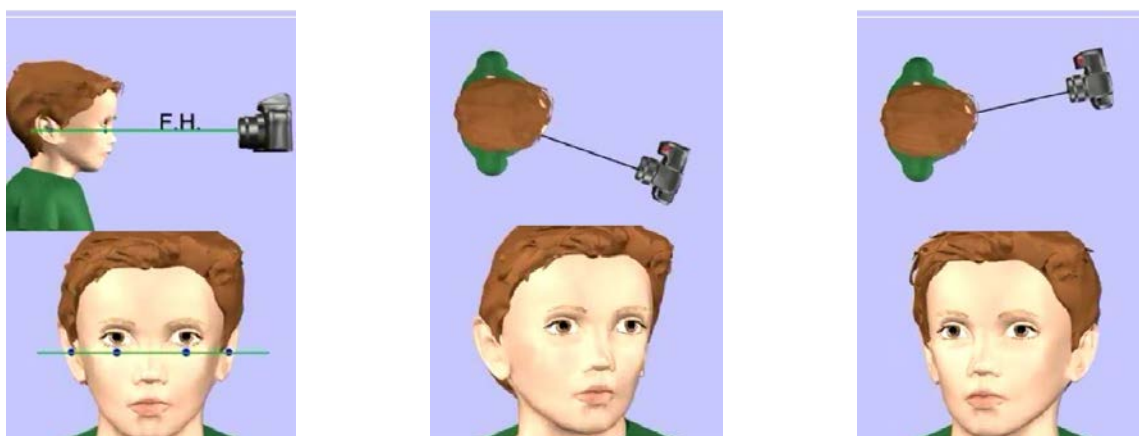
ранговую оценку выраженности желобка верхней губы (ЖВГ, ранг) и ширины верхней губы (ШВГ, ранг) (Рис. 2.4). С целью более точного документирования морфологических особенностей черепа и лица, одновременно с непосредственным измерением и шкальной оценкой лица ребенка производилось цифровая фотография лица ребенка в 2- позициях, в соответствии с требованием (Astley SJ. 2004) (Рис. 2.5), проведена фотограмметрическая оценка тех же показателей. Метрические показатели и размеры оценивались в соответствии с популяционными показателями

Рис. 2.4 Ранговая оценка выраженности ЖВГ и ШВГ.



(цит. по Handbook of Physical Measurements, Second Edition, 2007). Ранговую оценку (шкала Ликерта) проводили на основании морфологических стандартных шкал для представителей кавказоидной расы (Astley SJ, Clarren SK, 1997:93).

Рис. 2.5 Методика цифровая фотография лица ребенка в 2- позициях



По основной группе- критерии включения: ОГ $\leq 10\%$, РГЩ $\leq 10\%$, ЖВГ – 3-4 ранг, ШВГ- 3-4 ранг. Критерий исключения – монголоидный тип лица. Для 2-й выборки (контроль) критерии включения альтернативного значения (Рис. 2.6). Критерий исключения также монголоидный тип лица.

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

Рис. 2.6 Формирование критериев включения альтернативного значения.



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

Для показателей размеров окружности головы (ОГ), веса (В) и роста (Р) рассчитывались значения центильного (%) и стандартного отклонения (SD), Индекс Массы Тела (ИМТ), как отношение значения веса (в кг) / длины лежа или высоты стоя (в см). Для оценки РГЩ использовались стандарты, приведенные в Oxford Handbook of Physical Measurements, Second Edition, Oxford University Press, Nov 2006.

Оценка психомоторного развития детей использовался Денверский тест II (Denver II, Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al; Pediatrics. 1992), который позволяет оценить четыре стороны поведения: общие двигательные навыки, тонкие движения, речь и личностно-социальные навыки. С его помощью можно быстро определить психомоторное развитие детей дошкольного возраста. Кроме того проведен фактический анализ заключений и диагнозов специалистов-психоневрологов имеющихся в медицинской документации ДР.

Питание и развитие ребенка оценивалось на основании динамики стандартных антропометрических показателей ретроспективно, за период нахождения в ДР, при помощи программы «WHO Anthro» (version 3, April 2009) см. выше. По данным динамики показателей размеров окружности

головы (ОГ), веса (В), роста (Р), индекс массы тела (ИМТ, в ед.), с интервалом 3 месяца рассчитана траектория и скорость роста.

Для объективизации состояния метаболических процессов в организме применен метод учета состояния динамики общей температуры тела в течении суток (циркадный ритма температуры - ЦРТ). Измерение проводилось с интервалом 3 часа, ректально, в течении суток у каждой группы ДР, электронными термометрами (торговая марка AND A@D MEDICAL, DT-625). Общий протокол измерения, шкала по Цельсию, интервал 0,1 градуса.

Оценка состояния сенсорного аппарата детей (слух и зрение)производилась на основании осмотров специалистов в ДР и документированных в медицинском досье.

Оценивалось наличие: врожденной патологии, изменения функциональных показателей, формы и степени выраженности патологических проявлений.

Проведено скрининговое сурдологическое обследование детей методом регистрации отоакустической эмиссии. Использована система AccuScreen фирмы Madsen филиала компании GN Otometrics (Дания). После прохождения скрининга система выдает два варианта ответа: 1) PASS или 2) REFER. В первом варианте – нарушения слуха у обследуемого отсутствуют. Второй вариант предполагает повторное тестирование данным прибором или последующее обследование на базе специализированного медицинского центра с использованием стационарной аппаратуры.

ЭЭГ исследования выполнялись в период бодрствования или во время дневного сна при помощи компьютерного электроэнцефалографа «NICOLET Bravo» (США). Запись с 12 электродов в состоянии бодрствования с открытыми глазами , референтные электроды на_ кладывались на уши. Запись ЭЭГ_данных осуществлялась со скоростью 30 мм/сек. Анализировались данные монополярной и биполярной регистрации: характеристики основной активности, характер усиления медленно_волновой

активности, наличие неспецифической пароксизмальной активности и эпилептиформной активности.

Исследование постоянного потенциала (омега – потенциала) головного мозга (Бехтерева Н.П., Илюхина В.А., 1986, 1989; Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., 1996, 2001, 2003). Исследуемого располагают в любом стандартном положении. На кожу головы помещали неполяризуемый электрод над лобной долей головного мозга. Референтный неполяризуемый электрод размещают на запястье правой руки. Регистрацию осуществляли с помощью усилителя постоянного тока с входным сопротивлением, превышающим 1 МОм. Осуществляют контроль и минимизацию в суммарную разность потенциалов кожных потенциалов (известным способом, патент РФ 2007116, 1994). Измерение осуществляют в течение нескольких минут, фиксировали полученные показатели в виде потенциалов милливольтного диапазона.

Статистическая обработка материала.

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

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА И ДИАГНОСТИКИ ОСОБЕННОСТЕЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1 Результаты морфометрических исследований детей раннего возраста в популяции воспитанников Дома ребенка (скрининг 1-го и 2-го этапа).

Особенностью изучаемого вопроса явился тот факт, что в настоящее время в отечественной медицине не существует учета врожденных состояний ребенка, связанных с возможным внутриутробным воздействием на эмбрион и плод. Редкие работы (Ю.И.Барашнев и соавт., 2004, Попов И.В., 2004, Хацкель С.Б., 1994, 2001) приводят учет врожденной стигматизации на основании качественной характеристики пороков и малых аномалий развития. Дисморфогенез под воздействием факторов, воздействующих на плод, затрагивает различные органы и системы. Страдает общее физическое развитие плода (рост, вес) и морфо-функциональные системы в виде пороков развития или малых аномалий развития. В большей своей части нарушения морфологии могут иметь количественный учет в форме отклонений своего значения от установленной популяционной нормы. Поэтому, в нашем исследовании, первым этапом стал вопрос выявления (скрининга) детей, имевших во внутриутробном периоде воздействия, которые привели к нарушению развития. Согласно целям и задачам исследования осуществлено несколько этапов.

На основании полученных данных первичного сплошного поперечного скринингового обследования сформировано две выборки: 1-я, основная, где критериями включения стали ведущие диагностические признаки ФАС – показатели веса, роста, размера окружности головы (стандарт исследований, регламентированный приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998 и приказом МЗ РФ и СР № 307 от 28.04.07 для амбулаторно- поликлинической службы) в

значении их ниже, чем 10 перцентиль средних популяционных данных. Критерии исключения имели те же показатели в значении более 10% перцентили. 2-я, контрольная, была рандомизирована в тех же учреждениях и группах при значении приведенных критериев более 10% перцентили.

При реализации I-го этапа сплошного исследования в популяции воспитанников ДР ($n=445$ человек) были установлены следующие особенности: средний возраст обследованных детей – 26 месяцев (2 года 2 месяца), возрастной размах составил от 2.5 месяцев до 51 месяца (2 года 3 месяца). По половой принадлежности мальчики составили 187 ребенка или 42%, девочки – 258 детей или соответственно 58%.

При учете антропометрических показателей количественные значения были переведены в форму альтернативных признаков на основании критериев нормального распределения величины данного признака:

Мр - масса тела ребенка при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили (Mr_1) определен у 214 детей ($Mr_1=214$), в значении $\geq 10\%$ перцентили (Mr_2) определен у 231 ребенка ($Mr_2=231$);

Др - длина ребенка при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили у 187 человек ($Dr_1=187$), в значении $\geq 10\%$ перцентили у 258 человек ($Dr_2=258$);

ОГр - размер окружности головы при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили (OGr_1) у 186 детей ($OGr_1=186$), в значении $\geq 10\%$ перцентили (OGr_2) у 259 детей ($OGr_2=259$);

ОГКр - размер окружности грудной клетки при рождении в значении $\leq 10\%$ перцентили 192 детей ($OGKr_1=192$), в значении $\geq 10\%$ перцентили 253 детей ($OGKr_2=253$);

ОГ/ОГК - критерий соотношения $ОГ \geq ОГК$ характерен для 346 человек или ($ОГ/ОГК_1=346$), соотношение $ОГ \leq ОГК$ характерен для 99 человек ($ОГ/ОГК_2=99$).

Таблица 3.1.1

Количество альтернативных признаков и их удельный вес выявленных в популяции детей- воспитанников Дома ребенка (n=445) по их величине при рождении ребенка.

Признак	Кол-во, абс.	Удельный вес признака (%)
Мр ₁ , при $\leq 10\%$ п.	214	48,1
Д р ₁ , при $\leq 10\%$ п.	187	42
ОГ р ₁ , при $\leq 10\%$ п.	186	41,8
ОГК р ₁ , при $\leq 10\%$ п.	192	43,1
ОГ/ОГК ₁ , при $ОГ \geq ОГК$	346	77,8

Как видно из приведенных в Таблице 3.1.1 альтернативные признаки низких показателей основных антропометрических данных имеют большой удельный вес (в среднем 43,6%) в общей популяции детей в ДР еще при рождении. Это, в сочетании с условием $ОГ \geq ОГК$, свидетельствует о наличии внутриутробной гипотрофии или задержке внутриутробного развития (ЗВУР) по гипопластическому и диспластическому варианту, объединяющиеся понятием «симметричная ЗВУР» (Н.П.Шабалов, 1997г.). В свою очередь, одними из наиболее распространенных этиологических факторов « симметричной ЗВУР» («symmetric, proportionate IUGR») является воздействие интоксикантов (табак, алкоголь и т.п.) на плод во время беременности. (Olds, Sally, et al.2004).

Таким образом при проведении I-го этапа скрининга воспитанников ДР получены данные о распространенности среди них детей с задержкой внутриутробного развития, что составило 178 детей, или 40 % от всей обследованной популяции. При этом, по литературным данным, эта цифра составляет 15,9% на общем популяционном уровне (Хохлова С.П., 2007), что показывает гораздо больший процент детей в ДР с

неблагоприятным течением внутриутробного периода. В результате проведения I-го этапа сформированы две когорты детей:

1-я когорта (опыт), имела при рождении показатели массы тела, длины, размера окружности головы ≤ 10 % перцентили при ОГ $\geq$ ОГК и составила 178 детей ДР.

2-я когорта (контроль), имела те же показатели в альтернативном значении и составила 267 детей.

Необходимо отметить, что учет сроков гестации (доношенности) не проводился ввиду частого отсутствия информации о течении беременности у детей в ДР. Уточнение гестационного возраста в задачи исследования не входило.

При реализации II -го этапа скрининга, на основании сплошного поперечного обследования детей-воспитанников Дома ребенка, проведено определение по альтернативным признакам реальных антропометрических показателей массы тела (Мт, кг), длины/роста (Д/Рт, см). Полученные данные альтернативного скрининга представлены в Таблица 3.1.2

Таблица 3.1.2

Количественные показатели (абс.) скрининга на основании альтернативных данных о показателях массы тела (М, кг), длины/роста (Д/Р, см).

Параметр	М		Д/Р	
	абс., при $\leq$ 10% п.	абс., при >10%п.	абс., при $\leq$ 10% п.	абс., при > 10% п.
1-я когорта (СЗВУР) N= 178	172	6	174	4
2-я когорта N= 267	79	188	36	231

Основные краниофациальные размерам: показатели измерения окружности головы (ОГ, см), размера продольных размеров глазной щели

(ГЩ, в см), размера расстояния между глазами (МГ, см). Полученные данные альтернативного скрининга представлены в Таблица 3.1.3

Таблица 3.1.3

Количественные показатели (абс.) скрининга на основании альтернативных данных о размерах окружности головы (ОГ), глазной щели (ГЩ), расстоянии между глазами (МГ)

Параметр	ОГ		ГЩ		МГ	
	абс.,при $\leq 10\%п.$	абс.,при $>10\%п.$	абс.,при $\leq 10\%п.$	абс.,при $> 10\%п.$	абс.,при $\leq 10\%п.$	абс.,при $> 10\%п.$
1-я когорта N= 178	164	14	168	10	37	141
2-я когорта N= 267	13	254	36	2231	13	254

Все полученные результаты оценивались на основании перцентильной частоты в популяционной норме. Альтернативными считались результаты $\leq 10\%$ перцентили - критерий включения (опыт), отрицательным результат $> 10\%$ перцентили – критерий исключения (контроль).

Скрининг показателей ранговой оценки выраженности желобка верхней губы (ЖВГ, ранг) и ширины верхней губы (ШВГ, ранг) проводилось на основании соответствующего шаблона по ранговой оценке (1-5 ранг). Полученные данные альтернативного скрининга представлены в Таблица 3.1.4

Таким образом, результат проведения скринингового обследования с использованием биометрических методов позволил выявить частоту наиболее важных альтернативных антропометрических и краниофациальных показателей, которые имеют значение аномальных по отношению к общепопуляционным данным. Частотное соотношение

аномальных, крайне низких и нормальных значений при анализе обследованной

Таблица 3.1.4

**Показатели (абс.) скрининга стандартной оценки
выраженности желобка верхней губы (ЖВГ, ранг) и ширины верхней
губы (ШВГ, ранг)**

Параметр	ЖВГ			ШВГ		
	абс., при V-IV ранг	абс. при III ранг	абс. при II-I ранг	абс. при V-IV ранг	абс. при III ранг	абс. при II-I ранг
1-я когорта (СЗВУР) N= 178	72	101	1	72	101	1
2-я когорта N= 267	0	98	169	0	38	229

популяции ДР, в каждом конкретном случае, позволил сформировать три группы детей с наличием критериев, имеющих место только в них.

По литературным данным «черепно-лицевые, дистальные и сердечно-сосудистые дефекты, связанные с недостатком роста в антенатальный период и отставания в последующем развитии» были установлены в 1973 году двумя специалистами-патоморфологами Лионом Джонсом и Дэвидом Смитом из Университетской медицинской школы в Вашингтоне были определены, как эталон фетального алкогольного синдрома (ФАС) (Jones, K.L., Smith, D.W., 1973). В нашем случае, полное уникальное соответствие признаков было определено в 1-й когорте детей, имеющих при рождении:

- низкие показатели длины (Др) и массы (Мр) $\leq 10\%$ перцентили;
- ОГр $\leq 10\%$ перцентили;
- наличие признака ОГр $\geq$ ОГКр;

Выявленные, на момент обследования при антропометрии:

- низкие показатели длины/роста (Д/Р) $\leq 10\%$ перцентили;
- массы (М) $\leq 10\%$ перцентили;

Установленные при проведении краниофациальных измерений и оценке:

- длина окружность головы (ОГ) $\leq 10\%$ перцентили;
- ширина глазной щели (ГЩ) $\leq 10\%$ перцентили;
- выраженность желобка верхней губы (ЖВГ) = IV -V рангу;
- ширина верхней губы (ШВГ) = IV -V рангу;

Таким образом 62 ребенка-воспитанника ДР имели полное соответствие диагностических критериев, указывающих на наличие специфического синдрома внутриутробного алкогольного воздействия . Клинический диагноз : фетальный алкогольный синдром (Q 0.86 по МКБ-10), поставлен на основании диагностической классификации Института медицины США (ИОМ), 2-й пересмотр (Hoyme HE, et al: 2005). Именно эти дети составили I-ю группу , обозначенную, как «гр.ФАС».

На основании диагностической классификации Национального института медицины США (ИОМ) проведено формирование II-й группы, где не обнаружено полного проявления ФАС. Отсутствие или недостаточная выраженность некоторых диагностических критериев позволяет определить группу этих детей, как парциальный (частичный) ФАС. Она составила 112 детей, обозначенная, как «Гр. чФАС».

В состав III-й группы включены дети, у которых при проведении биоморфометрических исследований не обнаружены проявления диагностических критериев ФАС. Группа составила 249 детей, обозначенная, как «Гр. неФАС».

Результатом I I-го этапа скрининга в популяции детей-воспитанников ДР, явилось формирование, разграниченных по диагностическим критериям, 3-х исследовательских групп детей, для проведения обследования по типу «случай-контроль» с группой сравнения. Таблице 3.1.5. Таким образом, по результатам скрининга I-го и II-го этапов среди воспитанников ДР, можно сделать вывод о том, что в популяции этих детей морфологические последствия внутриутробного воздействия алкоголя обнаружены в 174

случаев. Это составляет около 39% от обследованной когорты и, при аппроксимации, общепопуляционный фон может составить 391 : 1000 детей-

Таблица 3.1.5.

Данные количественного состава групп детей (абс.), включенных в исследование « СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

ГРУППА	Кол- во (абс.) детей	
I-я группа - ФАС	62	СЛУЧАЙ
II -я группа - пФАС	112	СРАВНЕНИЯ
III -я группа - неФАС	249	КОНТРОЛЬ

воспитанников дома ребенка. В доступной отечественной литературе нам не удалось обнаружить данных для сравнения с результатами нашего исследования в популяции детей из Дома ребенка.

Зарубежные данные распространенности фетальных алкогольных нарушений представлены в Таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6.

Количество детей в популяции с признаками фетальных алкогольных нарушений (ФАСН) на 1000 рожденных (сводные данные)

Страна	Количество (абс.) ФАСН / 1000 рожденных	Источник
США*	10.0	May PA et al: 2001
Южная Африка*	68.0-89.0	May PA et al: 2007
Россия*	141.0	Warren KR et al: 2001
Канада #	0.5	Habbick BF et al: 1996
Италия*	120.0	Ceccanti et al: 2007

* - активное выявление случаев; # - пассивное наблюдение

При сопоставлении данных, полученных нами в популяции детей ДР, с данными общепопуляционных исследований авторов, приведенных в Таблице 3.1.6., мы можем сделать заключение о большой распространенности последствий внутриутробного воздействия алкоголя в обследованной

когорте. Общие данные полученные по России (Warren KR et al: 2001) в 2,8 раза меньше уровня установленного нами уровня ФАСН по ДР.

Для уточнения специфичности используемых диагностических критериев, основанных на биометрических данных, в рамках II-го этапа скрининга, проведено обследование 326 детей в физиологических дошкольных детских учреждениях г.Екатеринбурга (ДОУ) и 43 учеников 4-го класса среднего общеобразовательного учреждения (СОУ). Результаты представлены в Таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7.

**Количество (абс.) выявленных альтернативных значений
морфометрических показателей у детей ДОУ и СОУ**

Показатель данных морфометрии по альтернативному значению	Количество выявленных случаев (абс)	
	ДОУ (n=326)	СОУ (n=43)
Длина/рост (Д/Р) $\leq$ 10% перцентили;	8	0
Массы тела (М) $\leq$ 10% перцентили	13	0
Длина окружность головы (ОГ) $\leq$ 10% перцентили	6	0
Ширина глазной щели (ГЩ) $\leq$ 10% перцентили	5	0
Выраженность желобка верхней губы (ЖВГ) = IV -V рангу	6	0
Ширина верхней губы (ШВГ) = IV -V рангу	7	0
ВСЕГО, выявлено с критериями ФАСН	6	0

Таким образом, установленные альтернативные значения при проведении биометрии у детей в ДОУ (n=326) и СОУ (n=43) показали наличие 6 (1,8%) детей с морфологическими отклонениями, как признаками внутриутробного воздействия алкоголя. У учеников 4-го класса СОУ обозначенные признаки не выявлены.

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

см.выше). В свою очередь это сопоставимо с разбросами значений по другим странам (May RA et al: 2001, 2007) и вполне вероятно.

Отсутствие альтернативных признаков у школьников 4-го класса средней школы можно определить различно. Возможен факт воздействия самой популяционной группы, как социального сектора, где внутриутробное воздействие на плод алкоголя во время беременности маловероятно. Особенности проявления ФАС могут препятствовать его диагностике после 6-ти летнего возраста, так как большая часть морфологических аномалий может исчезать с возрастом, хотя такой признак, как микроцефалия, в данной группе не обнаружен. И наконец, дети подверженные внутриутробной алкоголизации, при наличии ФАСН, могут не освоить программу общеобразовательного учреждения и переводятся в специализированные школы и интернаты.

По итогам скринингового этапа исследования стало возможным сделать клинико-эпидемиологическое заключение о возможном применении методов морфометрии по альтернативным признакам для выделения диагностических критериев возможных синдромов, формирующихся при внутриутробном неблагополучии эмбриона и плода. Отсутствие специфических биомаркеров поражения определенного рода воздействиями можно компенсировать (частично) выявлением комбинаций морфологических и функциональных изменений, свойственных тому или иному тератогену. Как видно, на примере диагностических критериев внутриутробного алкогольного воздействия (Jones, K.L., Smith, D.W, 1973), сопоставления признаков мальформаций, вызванных алкоголем, возможно выделение клинических групп, как для дальнейшего исследования специфических свойств и особенностей, так и для выработки особых подходов в лечении, реабилитации и профилактике по отношению к этим пациентам.

Таким образом, в соответствии с целью данной работы, на первом ее этапе, проведено выделение характерных морфологических признаков, как

последствий тератогенного воздействия внутриутробного алкоголя. Характерный паттерн позволил, на основании диагностических критериев, выделить группы детей-воспитанников ДР, подвергшихся в антенатальном воздействию алкоголя. Косвенно показано, что метод является достаточно специфичным и валидным по отношению к диагностике фетального алкогольного синдрома и связанным с ним состояний.

С помощью проведенного метода, впервые в нашей стране, получены предварительные клинико-эпидемиологические результаты по распространенности ФАСН, как среди детей-воспитанников дома ребенка, так и в общей популяции.

3.2 Сравнительная характеристика основных антропометрических показателей в популяции детей-воспитанников Дома ребенка по группам.

Одним из основных критериев оценки состояния здоровья детей является их физическое развитие. Во многих исследованиях (Грищенко В.И., 1990; Ильенко Л.И. и соавт., 1996; Володин Н.Н., 1999; Костылева А.В., 1999; Васильев М.Д., 2000; Чиненова Н.С., 2001; Шниткова Е.В., Философова М.С., 2003), касающихся физического развития детей – воспитанников Дома ребенка, указывается на отставание их роста и массы тела от возрастных нормативов и от параметров детей, находящихся в семье. В то же время на состояние показатели физического развития детей может существенно влиять предыдущие периоды их жизни, в частности их состояние во внутриутробный период (Доскин В.А. с соавт., 2001; Ларина О.А., 2005; Филькина О.М. с соавт., 2006). Рождение ребенка с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) или со сниженной массой при рождении остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с распространенностью и широким спектром последствий в постнатальном периоде онтогенеза.

Нами проведен анализ динамики показателей массы (М, гр.), длины/роста (Д/Р, см.), индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) и величины

окружности головы (ОГ, см.) у детей Дома ребенка от рождения до 3 летнего возраста (Таблица 3.2.1, n= 423), с интервалом 12 месяцев, в сравнении со

Таблица 3.2.1

Показатели М , Д/Р, ИМТ и ОГ детей –воспитанников Дома ребенка по возрасту от рождения до 3-х лет, с интервалом 12 месяцев (n=423)

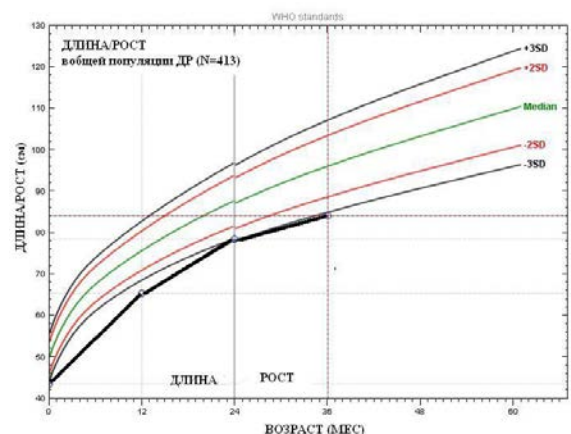
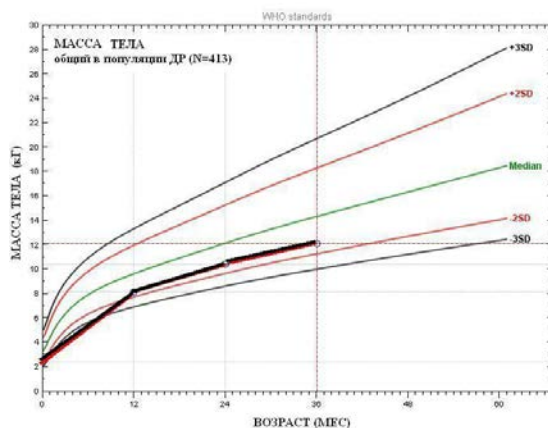
Показатель	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
Масса тела, Гр	2383± 450	8050± 850	10343±1350	12029± 150
Длина/Рост, См	43± 4	64,5± 7	78,3± 4	84± 11
ИМТ, кг/м ²	11,6± 3	17,4±2	17,2±2	16,5±5
Окружность головы, См	31,5± 2	43,5± 1,5	46,5± 3	47± 4

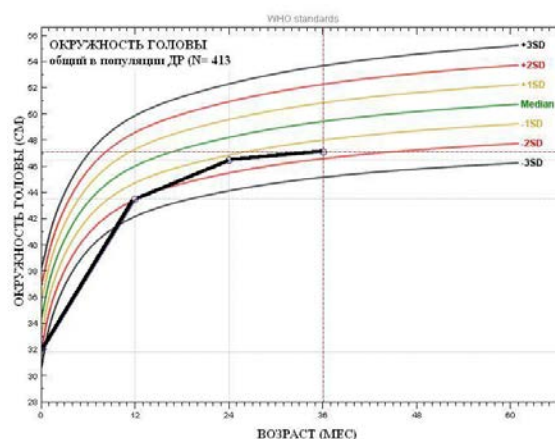
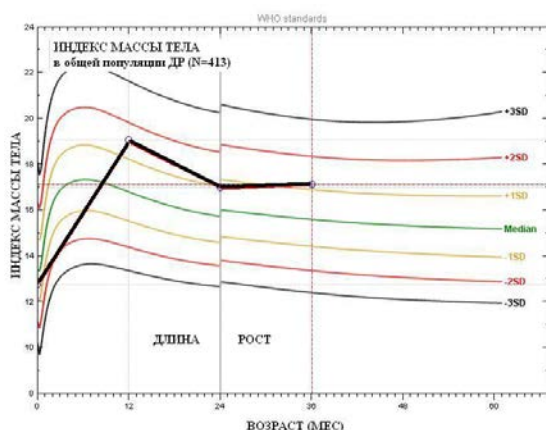
стандартными отклонения популяционной нормы (standard deviations-SD)

Рисунок 3.2.1, как в общей популяции, так и по выделенным, в соответствии

Рисунок 3.2.1

Общий профиль средней величины М, Д/Р, ИМТ и ОГ детей –воспитанников Дома ребенка по возрасту (инт. 12 мес., N=423) в координатах стандартного отклонения популяционной нормы (standard deviations-SD)





с диагностическими критериями, 3-м группам: ФАС (Таблица 3.2.2, $n=62$), пФАС (Таблица 3.2.3, $n=112$) и неФАС (Таблица 3.1.4, $n=249$), с интервалом 3 месяца, в рамках перцентильных коридоров популяционной нормы (соответственно Рисунок 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4).

Соотношение показателей массы тела (М) со стандартными отклонения популяционной нормы (standard deviations-SD), представленных на Рисунке 3.2.1, показывают, что при рождении они находятся в коридоре ниже второго стандартного отклонения ($-2SD$) и в течении 1-го года повышаются до первого отрицательного коридора ($-SD$), сохраняя эти значения до 3 летнего возраста.

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

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

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

Таким образом, при анализе средних значений антропометрических показателей, наши данные совпадают с множеством исследований состояния

физического развития детей в ДР (Витрук Е. Л., 2006; Конова С. Р. с соавт., 2006, 2008; Ибрагимов А. И., 2006; Широкова О. С., 2007; Волкова О. А., Чередниченко А. М., 2007; Филькина О. М. с соавт., 2008). Однако очень редко (Сибирякова Н.В., 2007) авторы уходят от «среднего» значения к конкретным факторам, воздействующим на ребенка. По нашему мнению, такой «усредненный» подход формирует мнение об общем отставании детей в физическом развитии (до 98%), воспитывающихся в ДР.

При детальном анализе популяции детей воспитанников ДР, в соответствии с определенными группами по показателю Мт, с интервалом 12 месяцев (Таблица 3.2.2) и графическом профиле изменений М, с интервалом 3 месяца (График 3.2.2) очевидны статистические различия значения показателя ($\leq 0,005$), между 3-й гр.(неФАС) и 1-й и 2-й группами (ФАС и ПФАС) и их отсутствие между ними ($\geq 0,01$). При этом значения среднего показателя М неФАС находятся в среднем коридоре (=50th), а иногда и превышают его, в то время, как дети ФАС и пФАС за все время наблюдения имеют значение массы тела значительно меньше среднего ($\leq 3\%$ для ФАС и $\leq 15\%$ для пФАС).

Таблица 3.2.2

**Средняя величина массы тела (М, гр.)
детей –воспитанников Дома ребенка по выделенным группам в от
рождения до 3-х лет с интервалом 12 месяцев (n=423)**

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

* $\geq 0,01$

** $\leq 0,005$

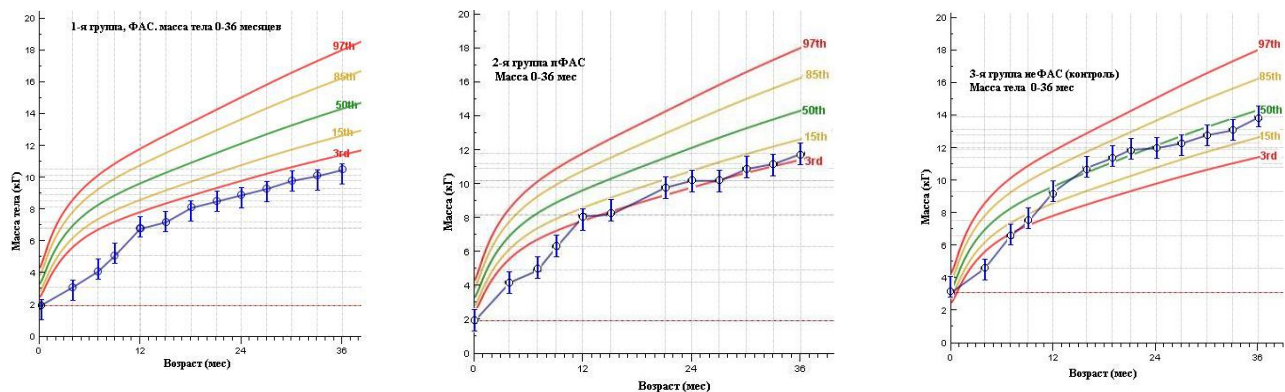
Сравнение групп детей с наличием признаков внутриутробного воздействия

алкоголя (ФАС и пФАС) и без таковых (неФАС), показывают резкие, статистически достоверные различия.

Рисунок 3.2.2

**Средняя величина массы тела (Гр)
детей –воспитанников ДР по выделенным группам в от рождения до 3-х лет с
интервалом 3 месяца (n=423)**

1-я группа ФАС (n= 62) 2-я группа чФАС (n= 112) 3-я группа неФАС (n= 249)



Это в полной мере подтверждает значение алкоголя, как фактора, изменяющего генетическую программу развития ребенка и, в частности, прибавки массы тела, как на первом году, так и последующие периоды – до 3 лет, по нашему исследованию.

Таблица 3.2.3

**Средняя величина длины/роста (См)
детей –воспитанников ДР по выделенным группам от
рождения до 3-х лет с интервалом 13 месяцев (n=423).**

Группа	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
1-я группа ФАС *	39 ± 2	59 ± 4	73 ± 4	78 ± 6
2-я группа пФАС *	42 ± 3	63 ± 5	77 ± 3	89 ± 2
3-я группа неФАС * *	48 ± 2	72 ± 3	85 ± 5	95 ± 3

* $\geq 0,01$

* * $\leq 0,005$

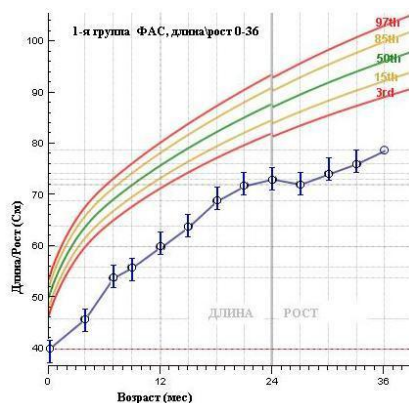
Аналогичны вышеприведенным, выводы по динамике нарастания роста детей-воспитанников ДР (Таблица 3.2.3, Рисунок 3.2.3). В 1-й группе ФАС

все показатели роста в течении первых трех лет жизни находятся ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, как и в группе пФАС.

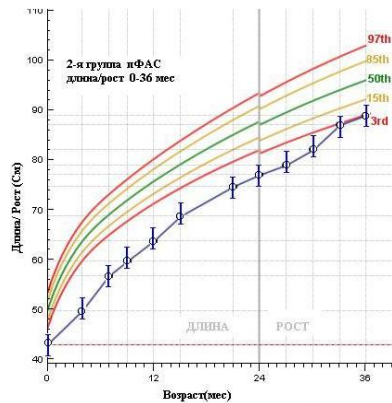
График 3.2.3

Средняя величина длины/ роста (См)
детей –воспитанников Дома ребенка по выделенным группам от рождения до 3-х лет с интервалом 13 месяцев (n=413)

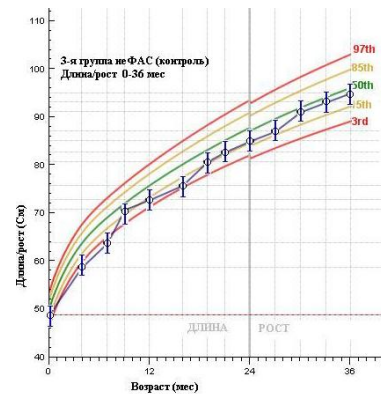
1-я группа ФАС



2-я группа чФАС



3-я группа неФАС



В группе контроля (неФАС) значения среднего показателя роста имеют сложную динамику: в течении 1-го года жизни они низкие (≤ 15), но после года имеют хорошую динамику, хотя так и не поднимаются выше 50 перцентильного значения. По нашему мнению, это отражает действие других факторов, помимо алкоголя, на рост и развитие ребенка.

Таблица 3.2.3

ИМТ (кг/м²) детей – воспитанников ДР по выделенным группам от рождения до 3-х лет с интервалом 12 месяцев (n=413)

Группа	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
1-я группа ФАС *	12±0,3	19±0,4	19,5±0,5	17,3±0,4
2-я группа пФАС *	9,6±0,5	16±0,3	17±0,5	16,4±0,4
3-я группа неФАС *	13,2±0,3	17,2±0,2	15,2±0,3	15,3±0,4

* $\geq 0,01$

Объединяющим показателем роста и развития ребенка является ИМТ. Значение индекса, выраженное в кг/м², отражает непосредственное состояния питания ребенка, чаще всего зависящее от внешних условий

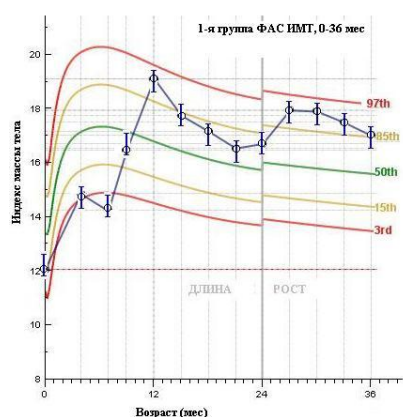
пребывания, качества и количества пищи, расхода энергии. Как видно из Таблицы 3.2.3 и Рисунка 3.2.3 значение ИМТ фактически не имеет статистически значимых различий между анализируемыми группами. Паттерн изменений (динамика) в течении первых 3-х лет жизни детей в ДР имеет фактически однородную структуру, что по всей видимости может отражать одинаковые условия режима, питания и ухода. Более того, у детей 1-й группы (ФАС) ИМТ к 3 годам жизни несколько выше (75), чем у чФАС и неФАС. Это говорит о достаточном питании этих детей, при общем снижении весоростовых показателей.

Рисунок 3.2.3

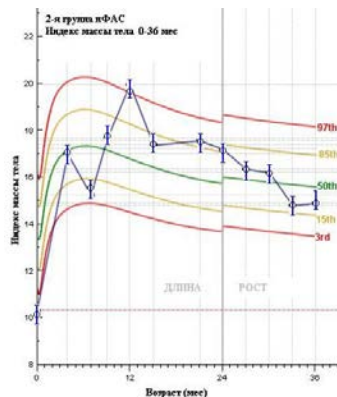
Средняя величина ИМТ (кг/м²)

детей –воспитанников Дома ребенка по выделенным группам от рождения до 3-х лет с интервалом 3 месяца (N=413)

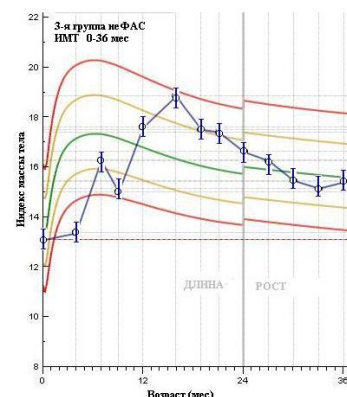
1-я группа ФАС



2-я группа пФАС



3-я группа неФАС



Таким образом, анализ основных антропологических показателей дает возможность сделать заключения о различии в росте и развитии детей в ДР в зависимости от того, был ли данный ребенок во внутриутробный период подвергнут воздействию алкоголя. С другой стороны, применение диагностических критериев ФАС позволяет довольно четко ограничить синдром и сопутствующие ему состояния и обозначит, как клинический диагноз. Наши предварительные данные позволяют сказать, что внутриутробный алкоголь имеет четкий тератогенный эффект изменяющий, как морфологические данные, так и функциональные показатели, в

частности, связанные с общим соматическим ростом и развитием. В этом смысле двойное значение имеют данные о динамике изменения размеров окружности головы, представленные в Таблице 3.2.4 и Рисунке 3.2.4. Полученные результаты и имеют статистические различия ($p \leq 0,005$) по всем трем анализируемым группам. Если в первой группе (ФАС) ОГ значительно ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, что сохраняется и в дальнейшем в течении всего срока наблюдения, то в 3-й группе (неФАС) мы видим, как в течении 1-го года идет интенсивное увеличение показателя ОГ и в возрасте 12 месяцев чаще всего имеет среднее популяционное значение.

Таблица 3.2.4

**Средняя величина окружности головы (См)
детей –воспитанников ДР по выделенным группам от рождения
до 3-х лет, с интервалом 3 месяцев (n=413)**

Группа	При рожд.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
1-я группа ФАС *	30 ± 1.5	42 ± 2	$44,5 \pm 3$	$45,5 \pm 1,5$
2-я группа пФАС * *	31 ± 1	$43,5 \pm 1$	$46,5 \pm 0,5$	$45,5 \pm 2$
3-я группа неФАС * *	34 ± 2	$45,5 \pm 1$	$48,5 \pm 1$	$50,5 \pm 2$

* * $\leq 0,005$

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

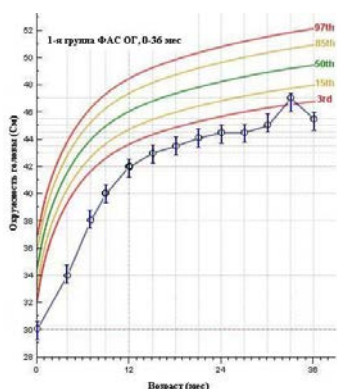
Отклонение антропометрических показателей от нормы, в частности - сниженные показатели, в сравнении со средними популяционными показателями, чаще всего используется в качестве характеристики соматического роста. Но очевидно, что размер окружности головы, прежде всего, имеет отношение к размерам головного мозга, как основной части ЦНС. В течение эмбрионального периода развитие свода черепа

(neurocranium) начинает опережать развитие лицевого черепа (viscerocranium) и связано это с тем, что в мозге начинает развиваться корковые образования.

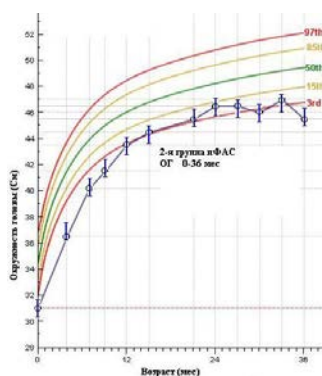
Рисунок 3.2.4

Средняя величина окружности головы (См)
детей –воспитанников Дома ребенка по выделенным группам в от рождения до 3-х лет, с интервалом 3 месяцев (n=413).

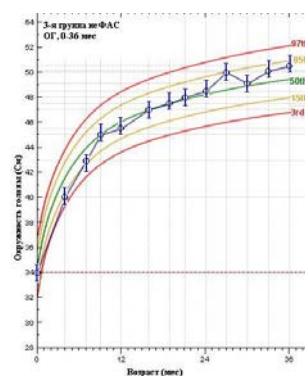
1-я группа ФАС



2-я группа чФАС



3-я группа неФАС



Мозг почти удваивается в размере к 4 месяцам и к рождению достигает приблизительно 25 % его взрослого объема. Формирование и укрепление черепных швов регулируются взаимодействиями костной ткани с твёрдой оболочкой мозга, в зависимости от того, как идет развитие мозга.

Множество факторов роста были идентифицированы, как регуляторы роста костей черепа и хода слияние швов. В эту группу включают TGF- β 1, TGF- β 2, и TGF- β 3, морфогенетический белок кости (BMP)-2, BMP-7, фактор роста фибробластов (FGF)-4, инсулиноподобный фактор роста (IGF)-I, и факторы транскрипции SHH,14,15 MSX2, которые также играют роль в развитии швов черепа. Глазные яблоки растут одновременно с ростом мозга, увеличивая широту лицевой части, отделение свода черепа от лицевого скелета, увеличивает высоту черепа (Peter M. Spalding,2005).

Воздействие тератогенных факторов во внутриутробном периоде могут иметь отрицательно влияние на дальнейшее развитие, в частности из-за постнатального нарушения роста морфо-функциональных образований.

С целью уточнения механизмов нарушения внутриутробного роста и развития нами, в продолжение экспериментальной работы было проведено определение трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, ТФР $\beta 1$) в сыворотке крови у детей 1-й группы (ФАС, $n = 11$, опыт) в сравнении с 3-й группой (неФАС, $n = 32$, контроль). Результат представлен в Таблице 3.1.5_1 и 3.1.5_2, График 3.1.5.

В Таблице 3.2.5_1 обращает внимание, что в 5 случаях (46,5%) ТФР $\beta 1$ не определен в диагностических концентрациях (отсутствовал). В свою очередь у 3 детей его концентрация в 2-3 раза превышала средний показатель.

Таблица 3.2.5

Результаты исследования трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей с фетальным алкогольным синдромом.

№ п/п	Ребенок	пол	Сыв. ТФР $\beta 1$ (нг/мл)
1.	Н-в	м	0
2.	К-н	м	0
3.	К-о	ж	0
4.	М-ва	ж	0
5.	К-на	ж	0
6.	Н-в	м	16,08
7.	И-ва	ж	68,04
8.	З-к	ж	70,8
9.	С- в	м	109,2
10.	О-в	м	113,04
11.	Б-в	м	124,56

При анализе средних величин ТФР $\beta 1$ в группах (ФАС и неФАС) критерию Манна-Уитни сумма рангов величина TGF- $\beta 1$ в группе ФАС выше, чем в группе неФАС, но статистически незначимо.

Таблица 3.2.5

Средние показатели величины ТФР $\beta 1$ в сыворотке крови у детей в анализируемых группах

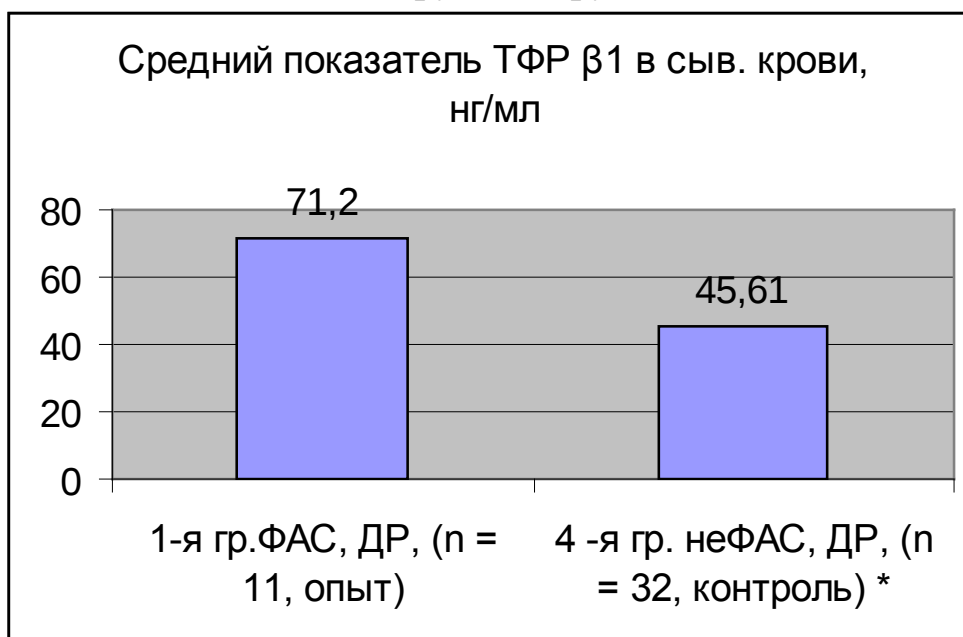
Группа	Средний показатель ТФР $\beta 1$ в сыв. крови, нг/мл
1-я гр.ФАС (n = 11, опыт)	71,2
3-я гр.неФАС (n = 32, контроль) *	45,61

* $p=0,29>0,05$ (критерий Манна-Уитни по сумме рангов величина TGF- $\beta 1$ в группе 1 выше, чем в группе 2, но статистически незначимо).

Отсутствие статистически достоверных различий, в данном случае может быть обусловлен, как малыми размерами выборки, так и более сложными процессами регуляции роста и развития, в организме детей, подвергнутых внутриутробно воздействию алкоголя и требуют более глубокого изучения. Тем не менее, при фактах нарушения роста и развития детей с ФАС, мы получили тенденцию к повышенному уровню ТФР $\beta 1$, в отличие от контрольной группы (не ФАС), что отражено в Рисунок 3.1.5.

Рисунок 3.2.5.

Средние показатели величины ТФР $\beta 1$ в сыворотке крови у детей в анализируемых группах.



Таким образом, при анализе основных антропометрических показателей в выделенных группах показано, что они сформированы плотно, в большей части признаков имеют статистически достоверные различия и особенности. Недостаточные темпы роста и развития детей в группах, подверженных внутриутробному воздействию алкоголя, в сравнении с общепопуляционными показателями детей – воспитанников ДР, дают возможность сказать, что значительная часть из них имеет отставание весоростовых показателей, как следствия тератогенного действия алкоголя, изменения экспрессии генов путем эпигенетического репрограммирования. С этим можно связать и выявленную тенденцию повышения показателей факторов роста ТФР $\beta 1$ в сыворотке крови что, по нашему мнению, связано с резистентностью рецепторов клеток.

Глава 4. ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА И ПСИХОФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ - ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНО ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ

4.1 Женщины – матери в выделенных группах детей Дома ребенка

Для рождения детей с ФАСН характерна многофакторность причин, обусловленная тем, что внутриутробное развитие плода тесно связано с состоянием матери во время беременности (Шабалов Н.П., 2006).

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

Нами проанализированы имеющиеся показатели состояния матерей в соответствии со сформированными группами детей. Результаты представлены в Таблице 4.1.1.

Статистически достоверными были различия по возрастному показателю у матерей в 1-й ФАС группе (средний возраст при рождении ребенка 34 года, $P \leq 0,01$), что указывает на повышение риска рождения ребенка с фетальным алкогольным синдромом. У детей с явлениями пФАС – 2-я группа (средний возраст при рождении ребенка 29 года, $P \leq 0,05$)

сохраняется аналогичная тенденция, но с меньшей статистической достоверность.

Таблица 4.1.1.

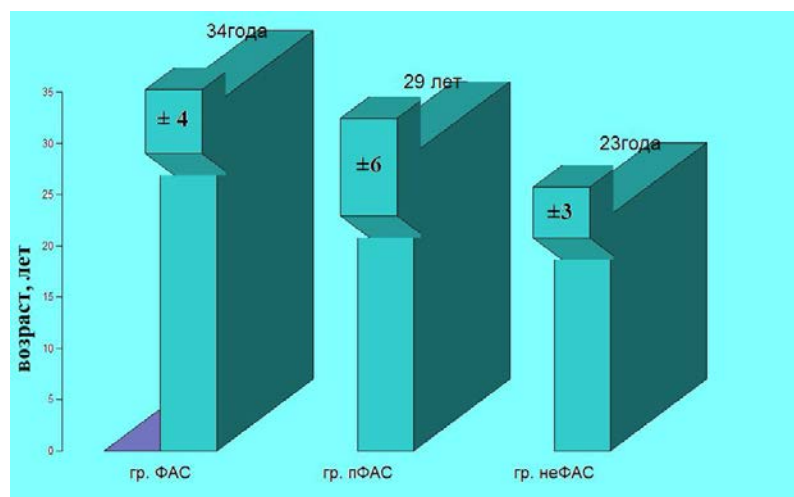
Средний возраст и данные акушерского анамнеза женщин-матерей по анализируемым группам.

Показатель	Матери гр. ФАС	Матери гр. пФАС	Матери гр. неФАС
Средний возраст на момент рождения данного ребенка, лет *	34± 4	29±6	23±3
Среднее кол-во беременностей, по счету с данным ребенком **	6±2	4±2	2±1
Среднее кол-во живых детей ***	4±2	3±1	2±1
Среднее кол-во мед. абортсв ***	0,3±0,1	0,6±0,4	0,1±0,1
Среднее кол-во выкидышей ***	3±3	1.2±0,7	0,4±0,1
* - $P \leq 0,01$; ** - $P \leq 0,05$; *** $P > 0,05$ по отношению гр. неФАС (контроль)			

Средний возраст матерей у детей-сирот, без наличия явных проявлений воздействия внутриутробного алкоголя составил 23 года ($P \leq 0,05$).

Рисунок 4.1.1.

Средний возраст женщин - матерей по анализируемым группам.



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

Аналогичную тенденцию (но статистически не достоверно, $p > 0,01$) можно проследить по количеству беременностей у матерей, употребляющих алкоголь и имеющих детей с ФАС и пФАС. Вероятность появления ребенка с ФАС нарастает с каждой последующей беременностью.

Количество выкидышей (внутриутробной гибели плода) также нарастает, что вероятно, служит проявлением вынужденного увеличения дозы, с течением алкоголизма матери и/или острым токсическим действием алкоголя на плаценту и плод. Эти выводы подтверждаются и другими, ранее проведенными исследованиями, как зарубежных (Astley et al., 2000; Kvigne et al., 1998; Stratton et al., 1996), так и в ранних отечественными исследованиями (Шурыгин Г.И., 1974).

При отказе матери в родильном отделении дети прежде всего, поступают в клиническую больницу, где проходят диагностику, лечение и реабилитацию. В конечном итоге, на основании окончательного диагноза и по показаниям, ребенок поступает в специализированный Дом ребенка, где является его воспитанником до 3-4 лет.

Нами проанализированы, в соответствии с выделенными группами, заключительные выписки из стационара. Все дети поступают в Дом ребенка в клинически стабильном, удовлетворительном состоянии. Средние сроки нахождения ребенка в стационаре по всем трем группам составили 77 дней. Госпитализация детей 3-й группы (неФАС) составила в среднем значении 58 дней, 2-й группы (чФАС) – 74 дня и в группе ФАС 86 дней.

Таблица 4.4.2

Сроки госпитального этапа при оформлении в Дом ребенка

Анализируемые группы	Кол-во дней госпитализации
1-я группа - ФАС	86
2-я группа - чФАС	74
3-я группа - неФАС	58

* - $P \leq 0,01$

Как видно из Таблицы 4.1.2 и графической иллюстрации сроки госпитализации у детей с явлениями внутриутробного алкогольного воздействия

достоверно больше, чем в группе контроля. Это показывает, что лечение, диагностика и достижение стабильного состояния этих детей требует дополнительных клинических усилий.

Рисунок 4.1.2



Хотелось бы подчеркнуть, что только в очень редких случаях (3 выписки из истории болезни) упоминаются возможные последствия алкогольного внутриутробного воздействия ФАС, чФАС, неФАС.

В структуре общей заболеваемости детей преобладают такие заболевания, как анемия (ФАС - 71%), чФАС - 50,9%, неФАС – 19%), рахит (ФАС - 88,5%, чФАС - 62, неФАС – 47%), атопический дерматит (ФАС 11,1%, чФАС- 19%, неФАС - 34,2%-), гипотрофия (ФАС - 85,7%, чФАС – 78%Ю неФАС 12,4-%) с тенденцией к уменьшению в динамике нахождения детей в Доме ребенка. Большинство детей с ФАС и чФАС (96% и 55,81% соответственно) в Доме ребенка имеют III группу здоровья (Воробьева Е. А., 2008) При анализе заболеваемости выявлена высокая частота острых инфекций, среди которых преобладают инфекции респираторного тракта.

На первом году жизни на одного ребенка с ФАС в среднем приходится 7 острых инфекций, во 2-й группе (чФАС) 5 острых инфекций, при диагнозе

неФАС (3-я группа)- 4, на втором и третьем 6, 4 и 3 острые инфекции соответственно. Как видно, основную часть детей, вошедших в 1-ю и 2-ю группы можно отнести по критериям к часто болеющим, на 2-м году наблюдения это относится только к группе ФАС. Таким образом, дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя имеют повышенные показатели фоновых заболеваний и частоты острой инфекционной патологии.

4.2 Оценка нервно-психического развития у детей с последствиями внутриутробного воздействия алкоголя.

Психомоторное развитие детей является важным параметром, отражающим психическое и соматическое здоровье. Выявить начальные отклонения в развитии детей с глубокими множественными проявлениями отставания позволяет диагностика психомоторного развития ребенка с периода новорожденности. В настоящее время увеличивается число детей, которым грозит умственная отсталость. В нашей стране и за рубежом существует много методик для контроля за развитием детей. «Денверский скрининговый тест оценки развития ребенка» удобен и оптимален т.к. большинство признаков можно наблюдать в обычной жизни, однако некоторые из них надо получать при тестировании. Психомоторное развитие задержано, если: получено два и более «негативных» ответа по любым двум и более подуровням оценки из четырех; по одному подуровню получено два «негативных» ответа, а по другому один «негативный» ответ и по этому же подуровню нет ответов «с опережением». Выявляются умеренное отставание психомоторного развития, если, по одному из четырех подуровней имеется два и более «негативных» ответа; по любому из четырех подуровней получен один «негативный» ответ и по этому же подуровню нет ответов «с опережением». Психомоторное развитие считается соответствующим возрасту (нормальным), если результаты тестирования не относятся к предыдущим двум категориям.

Нами проведена оценка психомоторного развития по основным и контрольной группе. Сплошным обследованием по административно объединенным детским группа. Общий объем обследования на основании «Денверского скринингового теста оценки развития ребенка» составил 124 ребенка, без разделения по полу и возрасту. Стандартные анкеты теста оценены по выше приведенной шкале. Результаты представлены в Таблице 4.2.1

Таблица 4.2.1 Результаты количественного сопоставления результатов

«Денверского скринингового теста оценки развития ребенка»

Заключение по тесту	Количественные показатели (n=124)
Психомоторное развитие задержано *	57
Имеется умеренное отставание психомоторного развития *	54
Психомоторное развитие соответствует возрасту **	13

* $p \leq 0,01$

При проведении сплошной оценки общего психомоторного развития у 124 детей в Доме ребенка с использованием Денверского скринингового теста II получены данные о том, что задержку психомоторного развития в

Таблица 4.2.2

Результаты количественного сопоставления результатов «Денверского скринингового теста оценки развития ребенка» по группам . (n=124)

Заключение по тесту	1-я ГР. ФАС (абс.) n=21	2-я ГР. чФАС (абс.) n=32	3-я ГР. неФАС (абс.) n=73
Психомоторное развитие задержано*	19	26	14
Психомоторное развитие задержано умеренное *	2	6	46
Психомоторное развитие соответствует возрасту	0	0	13

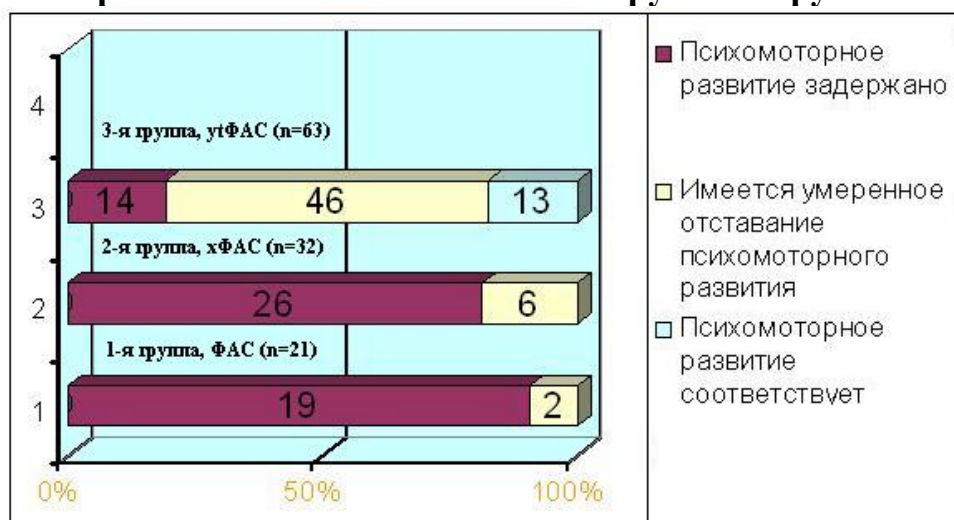
* $p \leq 0,01$ ** $p < 0,005$

выраженной форме имели 57 детей (46%) из обследованной группы умеренное отставание психомоторного развития 54 (43,5%) и только у 13 (10,5%) психомоторное развитие соответствует возрасту. При сопоставлении с ранее полученными данными по диагностике СФАН. Результаты количественного сопоставления представлены в Таблице 4.2.2

При рондоминизации, к первой диагностической группе ФАС (1-я гр.) отнесено 19 человек, среди которых нет детей соответствующих норме по показателям психомоторного развития на основании «Денверского скринингового теста». Аналогичные показатели скрининга и у чФАС (2-я гр.), где из 32 детей 81,25% имели выраженную задержку психомоторного развития. Существенных различий между ними нет ($p < 0,01$). В группе, где не найдено явных проявлений внутриутробного воздействия алкоголя, неФАС (3-я гр., $n=73$) также отмечается высокий процент отставание психомоторного развития 82,2% , но оно относится преимущественно и достоверно ($p < 0,005$) к умеренному отставанию в развитии. Это согласуются с литературными данными, где детей - воспитанников ДР, несмотря на хорошее питание и медицинское обслуживание в 98% случаев отстают в нервно-психическом развитии.

Рисунок 4.2.2

Количественное сопоставления результатов «Денверского скринингового теста» по анализируемым группам



У подавляющего большинства таких детей (74,1%) наблюдается комплексное отставание нервно-психического развития (Лещенко М.В., Тонкова-Ямпольская Р.В., Фрухт Э.Л., 2000; Дьячкова М.Г., 2004; Долотова Н.В., 2005; Филькина О.М., Воробьева Е.А., 2006).

Таким образом, использование Денверского скринингового теста II позволило объективно и достоверно оценить комплекс нервно-психического развития и впервые установить, что в обследованной группе детей внутриутробное поражение ЦНС, в том числе связано с внутриутробным воздействием алкоголя.

Глава 5. ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ - ВОСПИТАННИКОВ ДОМА РЕБЕНКА, ПЕРЕНЕСШИХ ВНУТРИУТРОБНО ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ

Основываясь на данных, полученных нами в Главе 3.0 (Характеристика показателей здоровья анализируемых групп детей), а именно : выявлено снижение антропометрических показателей у детей с ФАС и ЧФАС, большие отклонения фацио- и краниометрических показателей, а так же отставание в психомоторном развитии при использовании теста Денвер II, мы сочли целесообразным провести серию лабораторно-инструментальных исследований, отражающих функциональное состояние ЦНС и основных анализаторов (зрение и слух).

5.1 Особенности биоэлектрической активности головного мозга детей с внутриутробным воздействием алкоголя.

Изучение биоэлектрической активности мозга у детей было направлено на выявление степени и характера отклонений ЭЭГ от возрастной нормы, на оценку патологических изменений биопотенциалов и их локализации. Выраженные нарушения характера и структуры биоэлектрической активности головного мозга, свидетельствуют об имеющихся место задержках в возрастном развитии с сопутствующими им проблемами в обучении и поведении детей.

Проведен анализ результатов рутинного метода исследования ЭЭГ у 69 детей, обоего пола в возрасте от 18 до 29 месяцев. В соответствии с вышеприведенными критериями исследуемые разделены на три группы: ФАС (n= 13), чФАС (n=24), неФАС (n= 32). Определена частотная характеристика диагнозов заключения по ЭЭГ, представленная в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1

Частотная характеристика диагнозов заключения по ЭЭГ в анализируемых группах n= 69

Диагноз заключения по ЭЭГ	Анализируемые группы					
	ФАС n= 13		чФАС n=24		наФАС n= 32 (с патологией n= 23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭЭГ в пределах нормы	0	-	0	-	9	28,1
Небольшие диффузные изменения	0	-	0	-	9	28,1
Умеренные диффузные изменения	4	21	9	37,5	8	25,0
Выраженные диффузные изменения *	9	69	15	62,5	6	18,75
Признаками усиления синхронизирующего влияния срединно – стволых структур	0	-	3	12,5	11	47,8
Признаки нарушения межполушарного синергизма *	11	84,6	20	83,3	8	34,8
Признаки ирритации таламических структур. **	9	69	15	62,5	7	39,4
Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга	4	21	9	37,5	2	8,7
Признаки задержки возрастной феноменизации **	9	69	15	62,5	8	34,8
Эпилептиформная активность.	0	-	1	4,2	2	8,7

* $t \leq 0,01$ ** $t \leq 0,02$

Прежде всего необходимо отметить, что у детей – воспитанников Дома ребенка (n= 81) только у 9 (11,1%) ЭЭГ была в пределах нормы. По выделенным группам имеются существенные различия в состоянии биоэлектрической активности головного мозга. Так в группе ФАС и чФАС фиксированы умеренные и выраженные диффузные изменения. При

сравнительно малом усилении синхронизирующего влияния срединно-стволовых структур (чФАС 12,5%), что преобладает в биоэлектрической активности контрольной группы неФАС (47,8%). По всей видимости это особенность медленноволновой активности исходящей из стволых структур у части детей с последствиями перинатального поражения ЦНС, которые могли войти в эту группу (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. 1994.). В свою очередь, у пациентов гр.ФАС и чФАС преобладают признаки нарушения межполушарного синергизма. Это обычно связывают с усиление β -активности лобной и лобно-височной локализации, что основано на активацией бензодиазепиновых рецепторов мозга (Duffy F.U. et al. 1989) и имеет определенную связь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК (Зенков Л.Р, 2002). Показано (Гнездицкий В.В., 2000., Dierks T. et al. , 1993), что усиление β -активности в лобно-центральных областях коррелирует с ухудшением когнитивных функций по показателям латентности зубца P300 корковых вызванных потенциалов и имеет значение у детей с задержкой психического развития и с нарушениями речи. Кроме того, при внутриутробном воздействии алкоголя на плод, во многих случаях имеется выраженное уменьшение размеров мозолистого тела, которое соединяет между собой две половины мозга, как морфологически так и функционально. Следует заметить, что в контрольной группе не ФАС (у 34,8% детей) имеются, в значительной степени, аналогичные проявления рассогласованности биоэлектрической активности полушарий мозга.

В группах (гр.ФАС-69% и чФАС - 62,5%, $t \leq 0,01$) имеются признаки ирритации таламических структур, связанное с десинхронизированным характером большого числа бета-колебаний высокой частоты и амплитуды (Майорчик В.Е.и др.1973., Spelman R., 1982), что может говорить о повышенной активности у них специфических и неспецифических ядер таламуса, как о свидетельстве нарушения нейро-эндокринных взаимодействий.

Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга. (гр.ФАС-21%, чФАС - 37,5%, $t \leq 0,02$) и задержки возрастной феноменизации (гр.ФАС - 69% , чФАС - 62,5%, $t \leq 0,02$) указывают на незрелость биоэлектрической активности головного мозга у значительной части детей с внутриутробным воздействием алкоголя. Наличие эпилептиформной активности мозга не выявлена, что может быть косвенным свидетельством диффузного морфо-функционального поражения мозга, без наличия очаговых явлений.по нашим данным, у детей с ФАС.

Таким образом, анализ биоэлектрической активности головного мозга детей в норме и при различных формах последствий перинатального поражения этиловым алкоголем выявило, что в каждой из исследованных групп больных имеются особенности нейрофизиологической картины. Головной мозг в развитии обладает наибольшей чувствительностью к повреждающему действию внутриутробного алкоголя. В контрольной группе детей, не имеющих явных признаков фетального алкогольного синдрома (неФАС), могут быть дети, подвергавшиеся воздействию этилового спирта внутриутробно, что может приводить к повреждению только мозговых структур, без .

Следовательно, настоящее исследование показало, что электроэнцефалография может быть использована для углубленной оценки степени поражения головного мозга при фетальном алкогольном спектре нарушений у детей.

5.2 Уровень постоянного потенциала (УПП) мозга у наблюдаемых детей.

Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного мозга это устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона, существующая между мозгом и электрически индифферентными точками, а также между различными областями мозга, период колебаний которых превышает минуты и часы. Основной вклад в генерацию УПП вносят потенциалы

гематоэнцефалического барьера и мембранные потенциалы нервных и глиальных клеток (Аладжалова Н.А. 1979). Генерация мембранных потенциалов связана с энергозатратами, необходимыми для создания и поддержания ионных градиентов, функционирования К - Na насоса и др.

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

С целью определения особенностей состояния энергетического состояния головного мозга у детей в ДР нами проведено измерение УПП по стандартной методике у 69 детей, обоего пола, в возрасте от 18 до 29 месяцев. Полученные результаты представлены в Таблице 5.2.1. Как видно из Таблицы 5.2.2, существенных статистических различий при анализе средних показателей УПП по группам не получено.

Таблица 5.2.1 **Уровень постоянных потенциалов (УПП)**
головного мозга по группам (n = 69)

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

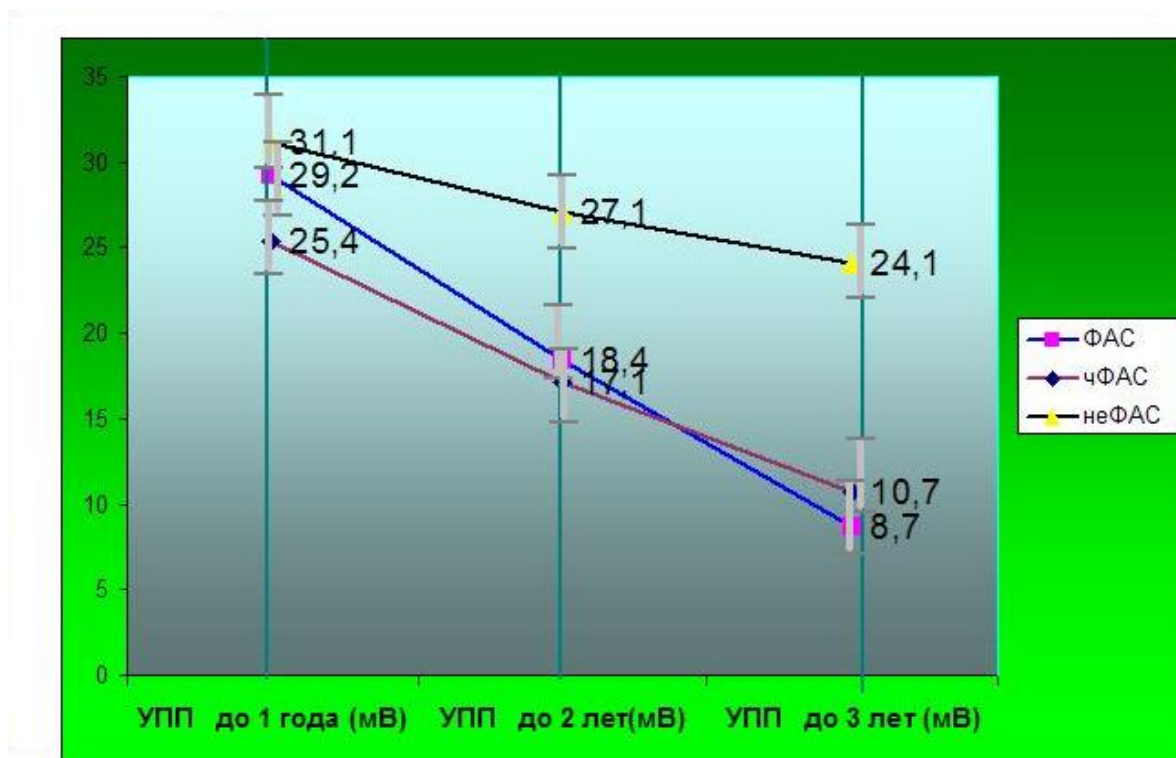
Более показателен анализ УПП при разделении величины значения по возрастным группам (Таблица 5.2.2)

Таблица 5.2.2 **Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного**
мозга по возрастным категориям (N= 69)

Показатель	ФАС * n= 13	чФАС *n=24	неФАС **n= 32
УПП в возрасте до 1 года	29,2 ± 1,3	25,4 ± 1,3	31,1 ± 1,9
УПП в возрасте 1 года до 2 лет	18,4 ± 1,3	17,1 ± 0,9	27,1 ± 1,9
УПП в возрасте от 2 лет до 3 лет	8,7 ± 0,6	10,7 ± 2,9	24,1 ± 1,9
* * t ≤ 0,05			

В отличие от 3-й, контрольной группы, величина УПП с возрастом в 1-й и 2-й группе прогрессивно снижается. Это может являться свидетельством уменьшения интенсивности метаболических процессов в мозге, что возможно является следствием внутриутробного воздействия алкоголя. До 2-х летнего возраста срабатывают компенсаторные механизмы, свойственные детям, как системная попытка компенсации и адаптации к потерям, нанесенным алкоголем ЦНС и всему организму. Поэтому ранняя диагностика и мероприятия направленные на поддержания этих естественных процессов может способствовать более раннему и полному преодолению сформированных алкоголем патологических нарушений. Следует отметить, что низкий уровень, характеризуется негативными и позитивными значениями УПП от +10 до –13 мВ с психологическими и клиническими проявлениями астенических состояний.

Рисунок 5.2.2 **Динамика изменений среднего уровня УПП (мВ) по
в анализируемых группах возрасту.**



Ограничением приспособительных возможностей основных регуляторных систем, адаптивных функциональных резервов и неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям, а также склонностью к гипергидратации периферических тканей. Оптимальный (средний) уровень, характеризуется негативными значениями УПП от -14 до -25 мВ. Для таких пациентов характерна хорошая переносимость разных стрессорных нагрузок, широкие адаптационно-компенсаторные возможности. Высокий уровень, характеризуется негативными значениями УПП от -26 до -60 мВ и выше, что указывает на состояние эмоционального напряжения, проявляется парадоксальными реакциями на воздействия любого рода, склонностью к дегидратации периферических тканей.

5.3 Суточный паттерн температуры тела, как показатель общей циркадной нейроэндокринной регуляции.

Для определения степени тяжести общих нарушений нейроэндокринной регуляции организма, вызванных внутриутробным алкоголем, мы исследовали циркадные ритмы температуры тела у 14 воспитанников Дома ребенка. Периферическая температура (в подмышечной впадине) измерялась каждые три часа в течение последовательного 24-ого периода при соблюдении обычного режима детского дошкольного учреждения с одним дневным сном. Результаты представлены в Таблице 5.3.1 и иллюстрированы в Диаграмме 5.3.1

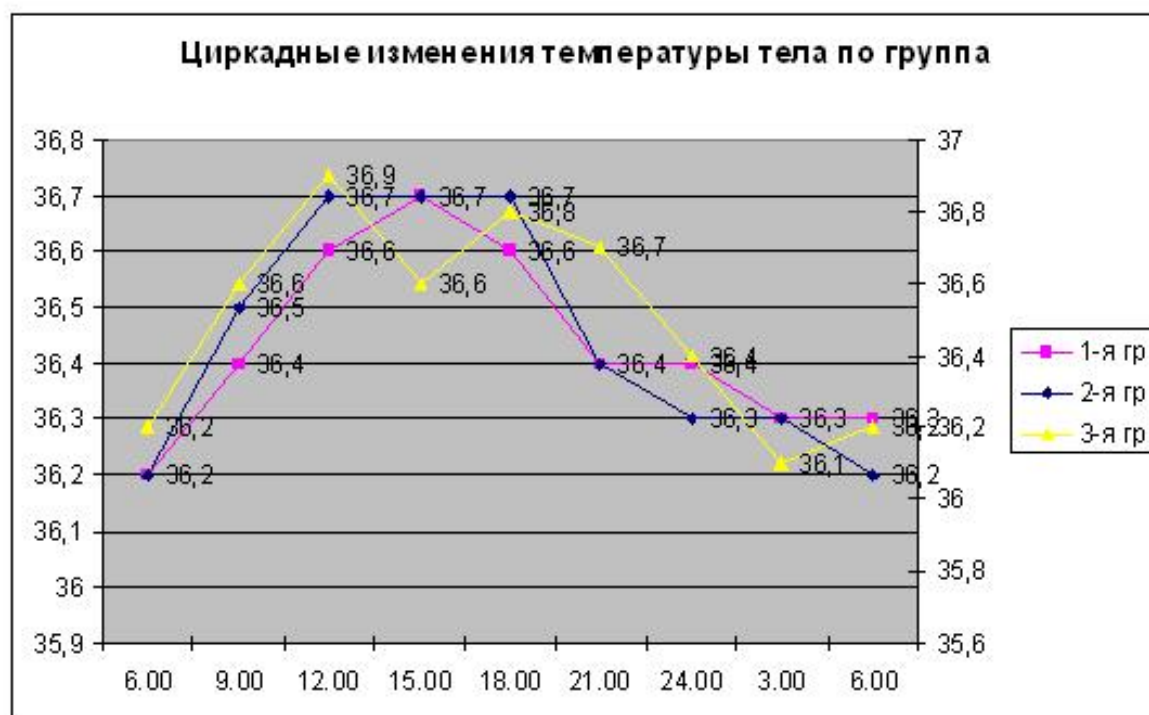
Таблице 5.3.1 Результаты измерения суточных колебаний температуры тела у детей-воспитанников Дома ребенка

Время суток, часы	Средний показатель периферической температуры тела ребенка (С°) по группам (n=14)		
	1-я гр. ФАС n = 4	2-я гр.чФАС n = 4	3-я гр.неФАС n = 6
6.00	36,3	36,2	36,2
9.00	36,4	36,5	36,6
12.00	36,6	36,7	36,9
15.00	36,7	36,8	36,4
18.00	36,6	36,7	36,9
21.00	36,4	36,4	36,7
24.00	36,4	36,3	36,4
3.00	36,3	36,3	36,1
6.00	36,3	36,2	36,2
Средний показатель С°	36,45	36,5	36,5
Мах-показатель С°	36,6	36,7	36,9
Min-показатель С°	36,3	36,3	36,1

Циркадные нарушения фазы ритма не отмечены, хотя в 1-ой группе ФАС С° max смещен с 12.00 на 15.00. Для 2-х других (чФАС и неФАС) характерен дневной подъем температуры во время бодрствования и снижение температуры во время сна. Амплитуда изменений температуры тела была

значительно меньше в 1 и 2 исследуемых группах (ФАС и чФАС), чем в 3-й группе (неФАС- контроль). В свою очередь, необходимо отметить отсутствие снижения средней температуры тела во время дневного сна во 2-й группе (чФАС) и относительный подъем в 1-ой группе ФАС.

Рисунок 4.3.1 Средний показатель периферической температуры тела ребенка (°C) по группам (n=14).



Эти данные предполагают, что фундаментальное изменение циркадного ритма у детей внутриутробно подверженных воздействию алкоголя, могут свидетельствовать об изменениях механизмов нейроэндокринной регуляции и ослаблении процессов связи между внутренними процессами и внешней экологической информацией. Исходя из гипотезы о том, что у детей с нарушениями, вызванными внутриутробным алкогольным воздействием, формируется адекватный циркадный ритм температуры тела, но при этом имеется снижение амплитуды суточного колебания температуры, проведено дополнительное исследование.

Измерение центральной температуры (ректально) проводилось в 2-х временных (реперных) точках найденного max-min (в 12.00 часов дня и 3.00 часа ночи).

Таблице 5.3.2

**Время max-min периферической температуры тела ребенка (C°)
по группам (n=14) и амплитуда**

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

* - $P \leq 0,05$

Всего обследовано 124 детей ДР. Данные по средним показателям измерения и показатель амплитуды величины измерения приведены в Таблице 5.3.3

Таблица 5.3.3

**Средний показатель значения центральной температуры тела ребенка
(C°) и ее амплитуда по группам**

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

По результатам измерения центральной температуры тела в 2-х выбранных реперных точках времени суток получены значимые и достоверные различия в величине амплитуды колебаний центральной температуры тела между исследуемыми группами ФАС, чФАС (случай) и неФАС (контроль). Эти данные можно использовать для диагностики амплитудного рассогласования, как показателя сниженной адаптивной функции организма. По аналогии биологического эффекта, уменьшение адаптивных функций с возрастом, в пожилом и старческом периоде жизни, также связаны со снижением амплитуды циркадных колебаний физиологических показателей. В свою очередь, это приводит к развитию различного рода патологических изменений. Диагностика степени

амплитудных циркадных нарушений может быть использована и для назначения медицинских вмешательств, как показатель эффективности проводимой коррекции.

5.4 Состояние основных сенсорных систем у детей по группам

5.4.1 Органы зрения

По данным литературы известно, что аномалии глаз и их вспомогательных органов, связанные с фетальным алкогольным синдромом, обнаруживаются в среднем у 90 % таких детей (Stromland K., 1985). У пациентов с ФАС описан широкий спектр нарушений со стороны органа зрения: от выраженных врожденных аномалий (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидеи, тяжелые изменения сетчатки и др.) до менее значимых в клиническом отношении аметропий (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). Обследовано 36 детей (72 глаза) – воспитанников дома ребенка с ФАС и с чФАС (1-я и 2-я группа) и контрольную, 3-ю группу составили 53 ребенка гр. неФАС (106 глаз). Результаты представлены в Таблице 5.4.1.1

У детей с ФАС острота зрения без коррекции составила в среднем $0,77 \pm 0,28$. В контрольной группе данный показатель оказался более высоким: $0,85 \pm 0,26$. Рефракция в обеих группах варьировала от миопии тяжелой степени до гиперметропии средней степени. У всех обследованных преобладала эметропия. Однако у детей с ФАС в структуре аметропии преобладала гиперметропия, тогда как в контрольной группе – миопия. Астигматизм среди детей с ФАС был отмечен почти в 4 раза чаще (26%), чем у здоровых детей соответствующего пола и возраста 6% (Таблица 5.4.1.2). В Таблице 5.4.1.3 представлены данные о характере и частоте обнаружения различных анатомических изменений со стороны органа зрения.

Таблица 5.4.1.1**Характеристика остроты зрения у обследованных детей**

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

Как видно из данных, представленных в таблице, спектр и частота выявленной патологии у детей с фетальным алкогольным синдромом были выражены в заметно большей степени, чем у обследованных из контрольной группы.

Таблица 5.4.1.2**Характеристика клинической рефракции глаз обследованных детей**

Виды клинической рефракции	1-я и 2 группа (ФАС и чФАС) n=72		3 группа (неФАС) n=106	
	Число глаз-п	%	Число глаз-п	%
Эметропия	50	69	52	49
Миопия	17	24	21	20
Гиперметропия	5	7	33	31

По данным офтальмоскопии у детей обеих групп картина глазного дна была в пределах нормы, однако у детей с ФАС чаще был отмечен косой выход зрительного нерва (5 детей, 7 глаз; 7%).

Таблице 5.4.1.3**Структура выявленных заболеваний и аномалий развития органов зрения у обследованных детей**

Выявленная патология	1-я и 2 группа (ФАС и чФАС) n=72		3 группа (неФАС) n=106	
	Число глаз-п	%	Число глаз-п	%
Микрофтальмия	69	96	0	0
Птоз	6	9		
Косоглазие	12	16	3	3
Амблиопия	4	6	0	0

*- число больных

У детей с признаками ФАС анатомо–функциональные изменения со стороны зрительного анализатора наблюдаются чаще, чем у их здоровых сверстников. «Глазные» проявления ФАС специфичны и характеризуются

наличием микрофтальма (у 96% больных), косоглазия (16%), птоза верхнего века (10%), аномалий рефракции, с преобладанием гиперметропии и гиперметропического астигматизма (31%).

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

5.4.2 Органы слуха.

Одной из причин отклонений в развитии ребенка может быть даже незначительное снижение слуха. Так как у большинства детей-сирот, младенцев, попадающих в дома ребенка, отмечается уже в первые месяцы жизни резко выраженная психическая депривация, особое значение приобретает налаживание эмоционального контакта с ребенком: ситуативно-личностного и ситуативно-делового. До установки контакта невозможно оценить состояние слуха ребенка, так как, в большинстве случаев он просто не дает никаких видимых реакций на звук. Для определения более точных данных о состоянии слуха у детей- сирот в ДР было проведено скрининговое исследование методом отоакустическая эмиссия. Результаты исследования приведены в Таблице 5.4.2.1

Таблица 5.4.2.1

Характеристика скрининга слуха по данным отоакустическая эмиссия

Результаты теста	1-я и 2 группа (ФАС и с чФАС) n=28		3 группа (неФАС) n=37	
	Число ушей- n	%	Число глаз-п	%
Прошел тест	8	33	27	73
Частично прошел тест	7	24	7	16
Не прошел тест	13	43	3	11

Интерпретация теста:

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Дома ребенка, призванные решать весь комплекс проблем воспитанников, являются и лечебно-профилактическим учреждением здравоохранения. При поступлении в ДР дети имеют серьезные отклонения в состоянии здоровья. Установлено, что у них выявляются осложнения внутриутробного развития (64%), различная степень асфиксии (61,1%). Каждый второй ребенок родился с признаками перинатальной патологии: 48% - были недоношенные или с низкой массой тела, у 10% - врожденные и наследственные заболевания, в периоде новорожденности болеют 70 - 80% воспитанников домов ребенка (Альбицкий В.Ю., Баранов В.А., Гасиловская Т.А. и др. 2007).

Воспитанники Домов ребенка отличаются от общей детской популяции высокой частотой соматической, неврологической и психической заболеваемости. Формирование сочетанной патологии у них происходит под

влиянием биологических, экологических, токсических и социальных факторов, которые действовали при зачатии ребенка, в эмбриональном и фетальном периоде внутриутробного развития. Большое значение придается перинатальным поражениям нервной системы и материнской депривации.

Затруднение в определении этиопатогенеза этих поражений вызывает отсутствие четких критериев этиологической диагностики. Наиболее частым методом определения формы поражения является синдромальный подход, учитывающий сочетание морфологических и функциональных факторов. Так, например, при врожденной патологии, обусловленной хромосомными аномалиями, среди которых на первом месте находится трисомия по 21-й паре (синдром Дауна), первичная диагностика исходит именно из сочетания характерных фенотипических особенностей (стигм). Эти фенотипические характеристики синдрома могут быть подтверждены специфических биомаркером при анализе кариотипа ребенка.

Дети в ДР имеют повышенную частоту малых аномалий развития (МАР), которые формируют изменения фенотипа, но не имеют доказанных генетических механизмов реализации. В настоящее время эти нарушения развития связывают с процессами внутриутробного программирования плода под воздействием внешних и внутренних факторов в системе мать-плацента-плод. Экологическая среда, в которой развивается новый организм – эмбрион и плод, формируется его непосредственной связью с материнским организмом через плаценту и гомеостаз матери, который обусловлен, в свою очередь, факторами внешней среды. Таким образом, происходит репрограммирование хромосомной информации плода методами эпигенетических изменений, что в целом обуславливает адаптивное внутриутробное программирование. Особенности состояния матери, включающие: обеспечение ее нутриентами, факторы здоровья и внешней среды, нервно-психический статус отражаются на состоянии плода и, в последующем, ребенка. В частности, при воздействии веществ, обладающих токсическими, тератогенными свойствами, возможно репрограммирование естественных, генетических

процессов развития. Обычно это может быть связано с некоторыми ксенобиотиками (свинец, ртуть), пестицидами, лекарственными веществами (талидамид, каротин, НПВВ), наркотическими (опиоиды, канабиоиды и кокаин), бытовыми психоактивными веществами (никотин и алкоголь). Несомненно, что по степени распространенности употребление этилового алкоголя и курение табака занимает первое место.

Внутриутробное программирование может выражаться, как в тератогенных эффектах, от врожденных пороков до малых аномалий, так и в развитии функциональных отклонений. Нарушения возникают в зависимости от времени (сенситивного периода) внутриутробного воздействия тератогена на эмбрион и плод. Степень выраженности проявлений может быть различна. При осмотре детей обычно фиксируются отклонения от нормы, как качественные знаки, их наличие или отсутствие. Более точная методика морфометрического исследования предусматривает количественные показатели отклонения от нормальной величины в единицах измерения и может быть основана на стандартном шкалировании выраженности признака.

В настоящее время имеются немногочисленные исследования, посвященные установлению связи между малыми аномалиями развития и возможными факторами внутриутробного воздействия, формирующими их. Нами не обнаружено данных о проведении сопоставлений с использованием биоморфометрических методов. Приходится констатировать, что вопросы синдромальной связи этиологических факторов с их тератогенным действием на плод не изучены.

С целью раскрытия частоты внутриутробного неблагополучия плода, при реализации I-го этапа исследования, на основании ретроспективных данных морфометрических показателей у 445 воспитанников ДР при рождении выявлено, что у 49% их них имелось снижение массы $\leq 10\%$ перцентили, 48% - снижение длины, 45% - размера окружности головы и 46,5% - снижение окружности грудной клетки. При этом 84% детей

окружность головы была равна или превышала окружность грудной клетки. При сопоставлении данных у 172 воспитанников ДР эти артефакты были совмещены, что по диагностическим критериям (Н.П. Шабалов, 1997г.) дает возможность определить этих детей, как симметричную, пропорциональную ЗВУР («symmetric, proportionate IUGR»). Таким образом 41,6 % от всей обследованной когорты детей, поступающий на воспитание в ДР имеет неблагоприятное течение внутриутробного периода, выраженное задержкой внутриутробного развития. Одним из этиологических факторов « симметричной ЗВУР» может быть воздействие этилового алкоголя на плод во время беременности. (Olds, Sally, et al.2004).

При проведении II -го этапа исследования, на основании измерения биометрических показателей, включающих: антропометрию (массу, рост, окружность головы) и краниофациальные измерения (размер ширины глазной щели, степени выраженности желобка верхней губы и ее ширину), проведен массовый отбор по фенотипу методом линейного дискриминантного анализа. При этом получены 3 группы, различные по фенотипическим признакам. Первая группа (62 ребенка или 15% от общего количества обследованных) имела четкие отличия от нормальных значений , как по показателям измерений (все $\leq 10\%$ перцентили значения массы, роста, окружность головы, ширины глазной щели), так и по ранговой оценке степени выраженности желобка верхней губы и ее ширины (все ≤ 3 и 4 ранга). Отклонения от нормальных показателей развития фенотипа указывали на наличие внутриутробного тератогенного фактора и были объединены в синдром, включающий: до- и послеродовую задержку динамики нарастания массы и линейного роста ребенка, низкие показатели размера окружности головы, как при рождении, так и на время обследования. В сочетании с характерным фенотипом: низкая ранговая оценка выраженности элементов средней части лица и узкая глазная щель, что позволила провести сопоставления с диагностической схемой фетального алкогольного воздействия Национального института медицины (IOM), 2-й пересмотр

(Hoyme HE, et al: 2005). В соответствии с этими критериями 1-я группа имеет все данные для клинического диагноза внутриутробного алкогольного поражения ребенка – «фетальный алкогольный синдром» (Q 0.86 по МКБ 10), в том числе документированные записи о наличии алкоголизации матери во время беременности. Таким образом, биометрически подтвержденные «малые аномалии развития», согласно синдрому, дают возможность поставить диагноз внутриутробного воздействия алкоголя на ребенка. В итоге I и II этапа исследования получена локальная картина распределения фетального алкогольного спектра нарушений среди детей-воспитанников ДР установлен для 15% обследованных, категория чФАС выявлена у 24,7% детей. При объединении данных о возможном воздействии внутриутробного алкоголя на детей, находящихся в доме ребенка (164 человека) получаем 39,2%, или около 400 детей на 1000.

При анализе анамнестических данных установлена достоверная линейная зависимость между возрастом матери на момент рождения ребенка и тяжестью проявлений внутриутробного алкогольного воздействия. В свою очередь трудно (или невозможно) определить, что является этот факт проявлением влияния биологического возраста или «стажа» алкоголизации матери. У матерей, родивших детей с ФАС и чФАС (внутриутробной гибели плода) также нарастает, что вероятно служит проявлением вынужденного увеличения дозы алкоголя в течении алкоголизма матери и/или острым токсического действия алкоголя на плаценту и плод. Средние сроки нахождения ребенка в стационаре по всем трем группам составили 77 дней. Госпитализация детей 3-й группы (неФАС) составила в среднем значении 58 дней, 2-й группы (пФАС) – 74 дня и в группе ФАС 86 дней, что косвенно указывает на большую тяжесть и сложность состояния детей из алкогольных семей.

Таким образом анализ данных при рождении ребенка по выделенным группам указывает на признаки внутриутробного воздействия алкоголя. Низкий вес, рост и окружность головы при рождении, проявления и тяжесть

клинических состояний в совокупности с наличием видимых признаков тератогенного воздействия (врожденные пороки и распространенность малых аномалий развития) позволяют выделить эти группы детей в особую группу, требующую пристального, дифференцированного подхода.

Так как эти вопросы в отечественной медицинской литературе освещены недостаточно, требуется дальнейшее исследование для обоснованию данного методического подхода, к выделению групп детей, имеющих последствия внутриутробного алкогольного воздействия.

По литературным данным известно многогранное влияние фармакологически активных веществ на развивающийся эмбрион и плод на различных этапах и периодах беременности, что имеет отражение, как в морфологических нарушениях, так и в функциональных отклонениях со стороны различных систем и органов. В частности, со стороны ЦНС, как системы отвечающий за нейро-эндокринную регуляцию в различные периоды развития ребенка, чаще отражена степень функциональных отклонений, сложившихся во внутриутробный период. Отмечено, что внутриутробное воздействие тератогенов зачастую связано не только с морфологическими проявлениями нарушений, но и функциональными нарушениями. Результаты таких отклонений на морфологическом уровне, выявленных при проведении краниофациальной биометрии и согласно с рекомендованными диагностическими критериями (ИОМ, 2005) указывают на возможное тератогенное действие алкоголя и с функциональной стороны. Особенности формирования ЦНС неразрывным образом связаны с морфо-функциональными образованиями краниофациальной области головы и с нарушениями формирования головного мозга. Экспериментальные исследования на животных показали взаимосвязь морфологических дефектов (размер окружности головы, ширины глазной щели, степени выраженности желобка верхней губы и ее ширины) с поражением определенных отделов ЦНС. Изучение вопросов функциональной тератологии этилового алкоголя является перспективным, как с научной, так и с клинической точки зрения.

При проведении сплошной оценки общего психомоторного развития у 124 детей в Доме ребенка с использованием Денверского скринингового теста II (Denver II, Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al; Pediatrics. 1992 Jan;89(1):91-7.) получены данные о том, что задержку психомоторного развития в выраженной форме имели 57 детей (46%) из обследованной группы умеренное отставание психомоторного развития 54 (43,5%) и только у 13 (10,5%) психомоторное развитие соответствует возрасту. При рандомизации, к первой диагностической группе ФАС (1-я гр.) отнесено 19 человек, среди которых нет детей соответствующих норме по показателям психомоторного развития на основании Денверского скринингового теста. Аналогичные показатели скрининга и у чФАС (2-я гр.), где из 32 детей 81,25% имели выраженную задержку психомоторного развития. Существенных различий между ними нет ($p < 0,01$). В группе, где не найдено явных проявлений внутриутробного воздействия алкоголя, неФАС (3-я гр., $n=73$) также отмечается высокий процент отставание психомоторного развития 82,2% , но оно относится преимущественно и статистически достоверно ($p < 0,005$) к умеренному отставанию в развитии. Это согласуется с литературными данными, где указывается, что у детей - воспитанников Дома ребенка, несмотря на хорошее питание и медицинское обслуживание в 98% случаев отстают в нервно-психическом развитии. У подавляющего большинства таких детей (74,1%) наблюдается комплексное отставание нервно-психического развития (Лещенко М.В., Тонкова-Ямпольская Р.В., Фрухт Э.Л., 2000; Дьячкова М.Г., 2004; Долотова Н.В., 2005; Филькина О.М., Воробьева Е.А., 2006).

Таким образом, использование Денверского скринингового теста II позволило объективно и достоверно оценить комплекс нервно-психического развития и впервые установить, что в обследованной группе детей внутриутробное поражение ЦНС, в том числе связано с внутриутробным воздействием алкоголя.

Для выявления физиологических основ отставания психомоторного

развития нами проводилось сопоставление, по выделенным группам ФАС, чФАС и неФАС, выраженности этих нарушений с показателями ЭЭГ. Проведено анализ результатов исследования ЭЭГ у 69 детей. Одним из преимуществ ЭЭГ является и то, что в ее рисунке и топографии отражаются процессы созревания центральной нервной системы. Рисунок (паттерн) ЭЭГ человека отличается значительной межиндивидуальной вариабельностью, в то же время индивидуально-специфичный его характер сохраняется на протяжении длительного периода жизни индивида (Гавриш Н. В., 1984). Считается, что темп возрастных изменений ЭЭГ генетически детерминирован.

В соответствии с вышеприведенными критериями дети разделены на три группы: ФАС (n= 13), чФАС (n=24), неФАС (n= 32) и определена частотная характеристика диагностических заключения по ЭЭГ. Необходимо отметить, что у детей – воспитанников Дома ребенка (N= 81) только у 9 (11,1%) ЭЭГ была в пределах нормы.

В группах ФАС и ЧФАС зафиксированы только умеренные или выраженные диффузные изменения. В гр.ФАС не обнаружено фактов синхронизирующего влияния срединно-стволовых структур, что преобладает в биоэлектрической активности контрольной группы (неФАС, 47,8%) и имеет существенные различия с группой сравнения (чФАС 12,5%, $p < 0,005$). Преобладание медленноволновой активности, исходящей из стволых структур, характерно для детей с последствиями перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза, которые вошли в группу контроля (неФАС) (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. 1994.). В свою очередь, у пациентов гр.ФАС и чФАС ($p < 0,005$ и $p < 0,001$, соответственно). преобладают признаки нарушения межполушарного синергизма, что обычно связывают с усиление β -активности лобной и лобно-височной локализации, основано на активации бензодиазепиновых рецепторов мозга (Duffy F.U. et al. 1989) и имеет определенную связь с тормозной нейромедиаторной системой ГАМК (Зенков Л.Р, 2002). Показано (Гнездицкий В.В., 2000., Dierks T. et al. ,

1993), что усиление в-активности в лобно-центральных областях коррелирует с ухудшением когнитивных функций по показателям латентности зубца P300 корковых вызванных потенциалов и имеет значение у детей с задержкой психического развития и с нарушениями речи, что отмечено при исследовании психофизического развития.

Мы не получили достоверных различий по группам в значении проявления разогласованности биоэлектрической активности полушарий ($p < 0,01$), хотя для внутриутробного алкогольного поражения мозга характерно уменьшение размеров мозолистого тела, которое соединяет между собой две половины мозга, как морфологически так и функционально. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

В опытных группах в сравнении с неФАС ($p < 0,001$) имеются схожие признаки ирритации таламических структур, связанные с десинхронизированным характером большого числа бета-колебаний высокой частоты и амплитуды (Майорчик В.Е. и др. 1973., Spelman R., 1982), что может говорить о повышенной активности у них специфических и неспецифических ядер таламуса, свидетельствующих о нарушении нейро-эндокринных взаимодействий.

Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга. (гр.ФАС-21%, чФАС - 37,5%) ($p < 0,001$) и задержки возрастной феноменизации (гр.ФАС - 69%, чФАС - 62,5%, $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля, указывают на незрелость биоэлектрической активности головного мозга у значительной части детей с внутриутробным воздействием алкоголя.

Признаков эпилептиформной активности мозга у детей с ФАС и чФАС не выявлена, что может быть косвенным свидетельством диффузного морфо-функционального поражения мозга, без наличия очаговых явлений.

Таким образом, можно сказать, что дети – воспитанники ДР в 90% имеют отклонения по результатам ЭЭГ исследования. При этом, для детей в выделенных группах ФАС и чФАС характерны выраженные и

умеренно выраженные диффузные изменения ЭЭГ с признаками нарушения межполушарного синергизма, рассогласованности биоэлектрической активности полушарий, ирритации таламических структур, признаки снижения функциональной лабильности головного мозга, задержки возрастной феноменизации, без наличия очаговых явлений, что подтверждено мнением других авторов (Легонькова С.В., Пальчик А.Б., 2008)

Следовательно, настоящее исследование показало, что электроэнцефалография может быть использована для углубленной оценки степени поражения головного мозга при фетальном алкогольном спектре нарушений у детей.

Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного мозга - это устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона, он коррелирует с показателями энергетического обмена и является суммарным результатом электрических потенциалов, возникающих при взаимодействии нейронов с глиальными клетками (Илюхина В.А., и др. 1997). С целью определить особенности энергетического состояния головного мозга у детей в ДР проведено измерение УПП по стандартной методике 69 детей. При сравнении среднего уровня потенциала в гр.ФАС, $n=13$, Ср.УПП= $18,4 \pm 1,3$ мВ и гр.чФАС, $n=24$, Ср.УПП= $17,1 \pm 0,9$ мВ существенных разлий не обнаружено ($p \leq 0,1$), но гр.неФАС, $n=32$ (контроль), УПП= $27,1 \pm 1,9$ мВ значительно отличим ($p \leq 0,001$), что указывает на общее снижение обменно-энергетических процессов мозга у детей с внутриутробным алкогольным воздействием. По нашему мнению это является одним из показателей функционального тератогенеза этилового алкоголя на плод.

В свою очередь показательным является анализ состояния УПП мозга в возрастном аспекте, когда в группе контроля (гр. неФАС) у детей 1,2,3 года жизни снижение УПП мозга незначительно, соответственно равно $31,1 \pm 1,9$ мВ; $27,1 \pm 1,9$ мВ; $24,1 \pm 1,9$ мВ ($p \leq 0,1$), тогда как у основной гр.ФАС и гр. сравнения- чФАС имеется довольно большое снижение среднего показателя ($p \leq 0,05$) от $29,2 \pm 1,3$ мВ на первом году, до $10,7 \pm 2,9$ мВ на третьем году

жизни его функциональные и энергетические возможности начинают неуклонно уменьшаться. Примерно до 2-х летнего возраста работают механизмы, свойственные детям раннего возраста, как системная попытка компенсации и адаптации к потерям, нанесенным алкоголем ЦНС и в целом всему организму. Поэтому, ранняя диагностика и мероприятия направленные на поддержания этих естественных процессов может способствовать более раннему и полному преодолению сформированных алкоголем патологических функциональных и морфологических нарушений.

Морфо-функциональная несостоятельность ЦНС, как следствие внутриутробного воздействия алкоголя, может проявляться и в особенностях функции основных перцептивных органов. Зрение, слух, обоняние, осязание должны представлять общую картину внешней среды для объективного восприятия и адекватной ответной реакции.

Было проведено стандартное офтальмологическое обследование 13 детей – воспитанников дома ребенка с ФАС (1-я гр.) и 23 ребенка 2-й группы с чФАС, 3-ю группу-контрольную составили 53 неФАС. Высокая частота обнаружения различных анатомических изменений со стороны органа зрения несомненно преобладала в 1-й и 2-гр. Так микрофтальмия, согласно определению синдрома, имеется у всех детей ФАС и у 82% гр. чФАС. В контрольной группе этот диагноз отсутствует. Птоз и косоглазие отмечены у 2 детей с ФАС и у 3 с чФАС соответственно, что значительно ($p \leq 0,05$) отличаются от контрольной группы неФАС. Амблиопия в контрольной группе не обнаружена. У детей с ФАС острота зрения без коррекции составила в среднем $0,77 \pm 0,28$. В контрольной группе данный показатель оказался более высоким: $0,85 \pm 0,26$.

Рефракция во всех группах варьировала от миопии тяжелой степени до гиперметропии средней степени. У всех обследованных преобладала эметропия. Однако у детей с ФАС в структуре аметропии преобладала гиперметропия, тогда как в контрольной группе – миопия. Астигматизм среди детей с ФАС ($p \leq 0,001$) был отмечен более чем в 4 раза чаще (26%), чем у

контрольной группы неФАС (6%).

Высокая частота у детей с ФАС и чФАС функциональных отклонений и патологии органов зрения, как части головного мозга, служат еще одним основанием для подтверждения влияния внутриутробного алкоголя на плод, в частности, функциональный тератогенный эффект на ЦНС.

Это подтверждается и другими исследованиями, где у пациентов с ФАС описан широкий спектр нарушений со стороны органа зрения: от выраженных врожденных аномалий (микрофтальм, буфтальм, колобома радужки и хориоидеи, тяжелые изменения сетчатки и др.) до менее значимых в клиническом отношении аметропий (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).

При определении состояния слуха у детей в ДР скрининговым методом отоакустической эмиссии у детей с ФАС и чФАС (43%), в отличие от контроля, где только 11% детей не прошли тест ($p \leq 0,005$). Таким образом, при проведении скрининга состояния слуха методом отоакустической эмиссии получены результаты, показывающие возможные нарушения нейросенсорных механизмов. Эти ожидаемые данные дают возможность говорить о нарушении нейросенсорных механизмов в комплексе функциональных тератогенных нарушений ЦНС у детей с ФАС и чФАС.

Этанол, как самый распространенный тератоген, на уровне эпигенетического репрограммирования (Morley-Fletcher et al., 2003) может изменять работу «биологических часов», что проявляется нарушением циркадных ритмов, в частности - суточного температурного гомеостаза (Alkana et al. 1996).

Для выявления циркадного спектра, проведено измерение периферической температуры тела. Выявление колебательного характера изменений температуры тела в течение суток осуществлялось методом математико -статистической обработки: метод косинор-анализ. Получены данные о наличии циркадного цикла в спектре показателей температуры. Он

составил $23 \text{ ч.} \pm 1,15 \text{ часа}$. Существенных отличий по фазе цикла между выделенными группами не обнаружено. Устойчивый циркадный ритм температуры можно объяснить влиянием внешних условий: регулярный режим сна, бодрствования и приема пищи в детском учреждении. В результате обследования первых 2-х групп был получен низкий уровень амплитуды ритма ФАС и чФАС - $0,2 \pm 0,1^\circ \text{C}$, по сравнению с контрольной неФАС - $0,5 \pm 0,2^\circ \text{C}$ ($p < 0,05$). Для уточнения особенностей амплитуды циркадного ритма по группам проведено измерение уровня ректальной температуры тела у 38 детей в акро- и батифазе выявленного циркадного ритма. При этом величина показателя амплитуды в группе детей с ФАС= $0,1 \pm 0,1^\circ \text{C}$ в гр. чФАС= $0,2 \pm 0,2^\circ \text{C}$, что значительно ниже, чем в группе неФАС= $0,6 \pm 0,3^\circ \text{C}$ ($P < 0,05$). Таким образом, различия по величине амплитуды циркадного ритма температуры тела между контрольной (неФАС) и опытной группой (ФАС) указывают на наличие последствий воздействия внутриутробного алкоголя на ЦНС и, как следствие, на формирование показателей циркадных ритмов адаптации.

Метод определения амплитуды ритма по двум точкам времени измерения ректальной температуры тела может быть использован для диагностики состояния и для контроля за эффективностью при проведении терапевтических воздействий.

Низкий вес, рост и окружность головы при рождении и в последующем росте и развитии; анамнез с наличием алкоголизации матери; проявления и тяжесть клинических состояний в постнатальный период; наличие фенотипических тератогенных эффектов (врожденные пороки и малые аномалии развития) в выделенных группах детей ФАС и чФАС обусловлены внутриутробным воздействием этилового алкоголя на эмбрион и плод.

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) и его частичные проявления (чФАС) у детей, наряду с характерными фенотипическими признаками, вызванными таратогенным воздействием внутриутробного алкоголя, как мы выяснили, имеет характерные особенности, обусловленные функциональным

тератогенезом. Эти особенности -резкое отставание психофизического развития, нарушения со стороны ЦНС - по показателям Денвер- II скрининг теста , особенности ЭЭГ, УПП, нарушения персептивного аппарата - слух и зрение, особенности нейроэндокринных взаимоотношений при регистрации циркадного ритма температуры тела обуславливают вторичным нарушениям адаптации, поведения и обучения этих детей.

ВЫВОДЫ

1. Использование методов биометрии (антропометрия, краниофациальные измерения, фоторгафометрия) позволяет, на основании объективных показателей, выявить отклонения значений основных морфологических показателей у 41,6% детей ДР, как свидетельства неблагоприятного течения внутриутробного периода .

2. Применение объективных морфобиометрических данных, в форме альтернативных значений, как диагностических критериев ФАС, имеет достаточную валидность и позволяет, на основании классификации (ИОМ,2005), выделить группы детей в ДР (НФАС -39,2%), подвергшихся внутриутробному воздействию алкоголя.

3. Классификации диагностических критериев Института медицины США (ИОМ,2005) позволяет дифференцировано выявить наличие ФАС (Q 0.86 по МКБ 10) у 15% и чФАС у 24,7% детей – воспитанников ДР, чФАС у 1,8% детей ДДУ и отсутствие НФАС (0 %) у детей СОУ, что отражает эпидемиологическое значение этого синдрома, как для детей ДР, так и в общей популяции.

4. Данные о динамике физического (антропометрия) и психофизического развития (Денвер II - тест) детей показывают выраженное отставание развития детей с ФАС (100%) и чФАС (100%) в течение всего периода раннего детства, как следствии эпигенетического воздействия алкоголя, что косвенно подтверждено повышенными показателями ТФР β 1 в сыворотке крови.

5. Отклонения электрофизиологических (ЭЭГ, УПП в динамике), сенсорных (слух и зрение) и регуляторных (циркадный ритм температуры тела) выявляют функциональный тератогенный эффект на ЦНС (изменение эндотипа) у детей внутриутробным воздействием алкоголя, что может приводить к вторичным нарушениям в адаптации, поведении и обучения этих детей.

6. Ранняя диагностика ФАС позволит проводить дифференцированное наблюдения специалистами за этими детьми в условиях ДР, модифицировано и своевременно применять адекватные методы лечения имеющихся нарушений, реабилитации и воспитания, исходя из этиологии возникновения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие высокой распространенности последствий внутриутробного воздействия алкоголя на плод, как среди детей - воспитанников ДР, так и в общей популяции, диктует необходимость скрининга и диагностики ФАС, чФАС и связанных с ними состояний для дифференцированного лечения, реабилитации со стороны медицинских работников и индивидуального психолого-педагогического подхода к этой группе детей со стороны дефектологов, педагогов, логопедов и психологов.

2. Учитывая возможность полнообъемной профилактики таких состояний, как ФАС, необходимо расширение информированности женщин-матерей о пагубном воздействии алкоголя и других тератогенных веществ на плод и, как следствие, на развитие ребенка, психическое, интеллектуальное и социальное здоровье будущего человека.

3. Объединение усилий муниципального управления и медицинских, социальных работников, педагогов и психологов, дефектологов в информированности населения о вредном воздействии алкоголя и других наркотических веществ на будущего ребенка позволит сократить, как

количество врожденных пороков, вызывающих инвалидизацию, так и помочь в социальной реабилитации людей, подвергнутых внутриутробно воздействию тератогенных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Альтшулер В. Б. Дифференцированное применение средств подавления патологического влечения к алкоголю [Текст] / В. Б. Альтшулер // Вопр. наркологии. — 2008. - № 3. — С. 59-67.
3. Анохина И. П. Алкоголизм и эпигенетика [Текст] / И. П. Анохина // Вопр. наркологии. — 2008. - № 3. — С. 23-32.
4. 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.// — М.: Триада-Х, 2004. — 560 с.
5. Басманова Е. Д., Перевощикова Н.К. Возможности реабилитации детей с нейроэндокринной задержкой роста в образовательных учреждениях интернатного типа.[Текст] / Басманова Е. Д., Перевощикова Н.К.// Мать и дитя в Кузбассе. — 2009 - №1 (36). — С. 18-23.
6. Басманова Е. Д. Особенности физического развития детей в школах разного типа / Е. Д. Басманова, Н. К. Перевощикова // Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 53-56.
7. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Зайченко Н.М., Гудкова Р.Г. Врожденные аномалии (пороки развития) в Российской Федерации // Детская больница. — 2003. — №1. — С.7-14.
8. Болотников, И.Ю. Медико_социальное исследование состояния здоровья подростков, оставшихся без попечения родителей /И.Ю. Болотников, Н.Н. Курьянова, А.Г. Сердюков //-М.: Акад. естествознания, 2007. — 131 с.
9. Бочков Н.П. Оценка числа врожденных морфогенетических вариантов у детей в городах с разной степенью химического и радиационного загрязнения / Н.П.Бочков, Т.И.Субботина, В.В.Яковлев и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1994. — №1. — С.33-34.
10. Бржеский В.В., Гуммель К.К., Игге Я. Некоторые характеристики зрительного анализатора у детей с фетальным алкогольным синдромом // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 25.
11. Булатов А. Ю. Основные тенденции общей заболеваемости

- алкоголизмом и алкогольными психозами среди взрослого населения в Российской Федерации и ее субъектах в 2001-2006 гг. [Текст] / А. Ю. Булатов, И. С. Храмов // Вестн. Всерос. общества специалистов по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 4. – С. 112-114.
12. В.А. Бахарев. Информативность скрининговых программ в диагностике патологии плода[Текст] /В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, М.Л. Алексеева и др. //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 29_33.
 13. Валькович Э.И. Общая и медицинская эмбриология./ [Текст] // – СПб: Фолиант, 2003. – 320 с.
 14. Вельтищев Ю.Е. Клинико-генетическое состояние здоровья детей, подвергшихся воздействию малых доз радиации [Текст] / Ю.Е.Вельтищев, Л.З.Казанцева, Л.С.Балева и др. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – №3. – С.115-120.
 15. Василенко Л. В. Влияние внутриутробного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста[Текст] / Василенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 26-29.
 16. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения / Н.Н.Володин // Педиатрия. – 2004. – №5. – С.18-23.
 17. Духовникова Л.М. Опыт изучения частоты мелких диспластических и невропатических признаков в населении [Текст] / Л.М.Духовникова, Н.А.Крышова // Неврология и генетика. – М.-Л.: ВИЭМ, 1936. – С.41-54.
 18. Воробьева, О. В. Алкогольная нейропатия: клиника, диагностика, лечение [Текст] / О. В. Воробьева // Consilium medicum. - 2007. - Том 9. N 2. - С. 144-146.
 19. Горн М.М. Водно-электролитный и кислотно основной баланс [Текст] / Хейтц У.И., Сверинген П.Л. //- СПб., 2000. – 320 с.
 20. Гришин М. Э. Социально-гигиеническая характеристика инвалидности и алкогольная ситуация у инвалидов вследствие бытовых травм [Текст] / М. Э. Гришин, Г. А. Хакуринова // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 46-48.
 21. Дементьева Г.М. Задержка внутриутробного развития новорожденных[Текст] / Дементьева Г.М. // Всероссийский конгресс педиатров, 2-й- Материалы. М., - 2003.- С. 172-177.
 22. Дудко Т. Н. Реабилитация наркологических больных (реабилитология и реабилитационные концепции) [Текст] / Т. Н. Дудко // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2007. - Том 9. N 1. - С. 26-31.
 23. Евланова В. Родной казенный дом: так могут сказать об этом учреждении его воспитанники [Текст] / Валентина Евланова // Медицинская газета. — 2008. — 15 февраля (N 11). — С. 9

24. Епистратова Т.В. Алгоритм диагностики эпилептического синдрома алкогольного генеза [Текст] / Соловьев А.Г., Сидоров П.И. // Наркология. - 2008. - № 7. - С. 53-56.
25. Ермакова А. В. Алкогольная ситуация у инвалидов вследствие туберкулеза [Текст] / А. В. Ермакова // Вестн. Всерос. общества спец. по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. – 2008. - № 3. – С. 90-91.
26. Жук И.А., Карякина Е.В. Общая патология и тератология. М.: Академия, 2003. – 176 с.
27. Заболеваемость населения России алкоголизмом и смертность от болезней системы кровообращения и других причин смерти [Текст] / В. А. Люсов [и др.] // Рос. кардиологич. журн. – 2008. - № 4. – С. 79-92.
28. Зелинская Д. И. Детская инвалидность, как проблема здравоохранения / Д. И. Зелинская // Здравоохранение Российской Федерации. — 2008. — N 2. — С. 23-26.
29. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца [Текст] / Э.В.Земцовский. – СПб.: Политекс, 1998. – 94 с.
30. Кабак С.Л. Эмбриональное развитие и возрастные особенности строения опорно-двигательного аппарата. – Минск, 1988. – 15 с.
31. Андреев Е. М. Злоупотребление алкоголем и преждевременная смертность в России на примере Ижевска [Текст] / Е. М. Андреев [и др.] // Наркология. – 2008. - № 7. – С. 38-52.
32. И.С. Цыбульской, Е.В. Бахадовой, С.Н. Стерликова и др. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2006. – 52 с.
33. Илюхина В.А. Энергодефицитные состояния здорового и больного мозга человека [Текст] / Заболотских И.Б. //- СПб.,1993. – 192 с.
34. Киренская-Берус А.В. Нейрофизиологическое исследование полушарной организации спектра ЭЭГ при психическом инфантилизме у подростков [Текст] / Ларькина Е.Г., Кондрашин И.Ю. и др. // Физиология человека 200.1- С.27 - С. 44-50.
35. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
36. Коновалова В.В.Фетальный алкогольный синдром у детей школьного возраста [Текст] / Куприянова Т.А., Маринчева Г.С.// Дефектология.- 2009. - № 4. - С. 38-44.
37. Кучма В. Р. Методы оценки показателей физического развития детей при популяционных исследованиях [Текст] / В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 2. — С. 47-49.
38. Лазуренко С. Б. Начальный этап коррекционно-педагогической помощи детям младенческого и раннего возраста с отклонениями в развитии [Текст] / С. Б. Лазуренко // Российский педиатрический

- журнал. — 2008. — N 4. — С. 54-55.
39. Лазуренко С. Б. Анализ структуры патологических состояний новорожденных детей, приводящих к инвалидизации, и их отдаленные последствия [Текст] / С. Б. Лазуренко // Российский педиатрический журнал. — 2009. — N 1. — С. 49-52.
 40. Лазюк Г.И. Тератология человека. М; Медицина, 1991. — 320 с. Малышева Л.И. Малые аномалии развития сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей [Текст] / Л.И.Малышева, О.В.Сурова, В.И.Макарова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — №2. — С.24-26.
 41. Легонькова С.В. Клинико-функциональная характеристика фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста. [Текст] / Легонькова С.В., Пальчик А.Б.// Вестник РГМУ.-2007- №1 (60).- С.17-21.
 42. Максимова, Т.М. Медико- демографические показатели и их тенденции в России и некоторых странах мира [Текст] /Т.М. Максимова, Н.П. Луш кина //Бюл. Национ. науч. _иссл. ин_та обществ. здоровья. — 2005. — Вып. 7. — С. 15_18._
 43. Маринчева Г.С., Фетальный алкогольный синдром в различных контингентах детей и подростков[Текст] / Рали Е., Коновалова В.В., Куприянова Т.А., Матвеева А.В., Прилепская Т.Н., Рязанова Т.Б., Сторожев В.Л. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2003. — № 3. — С. 17 – 22.
 44. Мартынов А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани [Текст] / А.И.Мартынов, О.Б.Степура, О.Д.Остроумова и др. // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1998. — №2. — С.47-54.
 45. Медико- социальные проблемы современного сиротства [Текст] /под ред. А.А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, Т.А. Гасиловской. — М.: Литера, 2007. — 200 с.
 46. Методы диагностики алкогольной зависимости [Текст] / В. В. Востриков [и др.] // Обзоры по клинич. фармакологии и лекарств. терапии. — 2008. — вып. № 4. — С. 26-52.
 47. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. — М.: Книжный дом «Интерком», 2009. — 320 с.
 48. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. — М.: Книжный дом «Интерком», 2009. — 320 с.
 49. Новиков П.В. Нарушение роста и развития детей с позиций современной генетики [Текст] / Новиков П.В. // Рос. Вестн. Перинатол. и педиат. — 2002- № 2.- С. 18-22.
 50. Онищенко Г.Г. Окружающая среда и состояние здоровья населения Российской Федерации [Текст] / Г.Г.Онищенко // Здравоохранение Рос. Федерации. — 2003. — №1. — С.8?11.
 51. Особенности физического и нервно_психического развития детей дошкольного возраста, воспитывающихся в детских домах[Текст]

- /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.
52. Павлыгина Р.В. Электроэнцефалограмма и постоянный потенциал [Текст] / Павлыгина Р.В. //Журн. высш. нервн. деят. – 1967. - Т.17, №4. - С.689- 696.
 53. Пальчик А.Б. Токсические энцефалопатии новорожденных [Текст]/ Шабалов Н.П. // М. Изд-во «МЕДпрессинформ» - 2009. - С. 12-56
 54. Пальчик А.Б. Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации [Текст] / Федорова Л.А., Легонькова С.В. // СПб.- 2006.- С . 1-24
 55. Пащенко С.З. Об алкогольных эмбриопатиях [Текст] / Пащенко С.З. // Педиатрия -1980.- №12.- С. 47-49.
 56. Пономарева Н.В. Клиническое применение метода анализа уровня постоянных потенциалов головного мозга [Текст] / Фокин В.Ф., Разыграев И.И. //Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине-1996.-С.37-40.
 57. Попов И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания (клинико-теоретическое исследование): Монография. – СПб: Виконт, 2004. – 165 с.
 58. Попов И.В., Хацкель С.Б. Методология исследования фенотипа детей // Тез. XIV съезда психиатров России. – М., 2005. – С.217.
 59. Попова-Латкина Н.В. К вопросу о развитии вариантов, аномалий и уродств в эмбриональном периоде у человека и некоторых причинах их возникновения [Текст] / Попова-Латкина Н.В. // Тез. докл. симпоз. Всесоюз. об-ва анатомов, гистологов и эмбриологов. – М., 1962. – С.26-27.
 60. Проблемы охраны здоровья детского населения России [Текст] / А. И. Потапов [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. - 2008. — N 3. — С. 3-5.
 61. Рассказова В. Н. Особенности физического развития младенцев, оставшихся без попечения родителей [Текст] / В. Н. Рассказова, В. Н. Лучанинова // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 6. — С. 43-46.
 62. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения [Текст] / А.Ю.Ратнер. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
 63. Сидоров П.И.Нейрофизиологические особенности эпилептического синдрома алкогольного генеза [Текст] / Соловьев А.Г., Елистратова Т.В. // Наркология. - 2007. - № 9. - С. 25-32.
 64. Ситников В.Ф. Признаки дисплазии развития и состояние генетического аппарата у детей и подростков [Текст] / В.Ф.Ситников, А.А.Хардилов, Н.Н.Морозов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1988. – №3. – С.35-39.
 65. Скакун Н.П. Шендевицкий В.И. Алкогольный синдром плода (обзор

- литературы) [Текст] / Воронцов А.А., Скакун Г.К.// - М., -1980-4-С.58-62.
66. Сковорцов И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии [Текст] / И.А.Сковорцов, Н.А.Ермоленко.// - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 368 с.
 67. Скоблина Н. А. Физическое развитие детей, находящихся в различных социальных условиях [Текст] / Н. А. Скоблина // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 29-31.
 68. Скосырева А.М. Влияние этилового спирта на развитие эмбрионов стадии органогенеза [Текст] / Скосырева А.М. // Акуш. и гин.- 1973. 4- С. 15-18.
 69. Скосырева А.М. Действие этилового спирта в период онтогенеза [Текст] / Скосырева А.М. // Акуш. и гин. - 1980.- №12. - С. 7-9.
 70. Состояние здоровья и качество жизни детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения [Текст] / Т. Н. Павленко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 4. — С. 47-50.
 71. Стрижаков А.Н., Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности [Текст] / Игнатко И.В., Рыбин М.В.// Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. - 2006.- №5 (3) - С. 5-14.
 72. Таболин В.А. Урывчиков Г.А. Алкоголь и потомство [Текст] / Жданова С.А., Пятницкая И.Н.// М.-Высшая школа .1988.-С. 110.
 73. Таболин В.А., Урывчиков Г.А. Алкогольный синдром плода (Обзор литературы) [Текст] / Вопр. Охр. Мат. 1986.-№ 5.- С.48-52.
 74. Тютюник В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / Тютюник В.Л. // Рус. мед. журн. - 2006. - №14 (18)- С. 7-10.
 75. Фарбер, Д.А. Закономерности формирования структурно_функциональной организации мозга в онтогенезе [Текст] /Д.А. Фарбер //Возрастные особенности физиологических систем у детей и подростков: Тез. докл. - М., 1990. - С. 291.
 76. Федотова Т. К. Размеры тела новорожденного и соматический статус ребенка [Текст] / Т. К. Федотова // Российский педиатрический журнал. — 2008. — N 3. — С. 47-51.
 77. Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия и связанные с ней психофизиологические показатели готовности к обучению[Текст] / Городенский Н.Г., Шармина С.Л. //Вестник РГНФ. - 2002. - №1, С.143-149.
 78. Фокин В.Ф. Интенсивность церебрального энергетического обмена: возможности его оценки электрофизиологическим методом [Текст] / Пономарева Н.В. // Вестн. РАМН. - 2001. - №8. - С. 38 - 43.
 79. Фокин В.Ф. Способ оценки энергетического состояния головного мозга [Текст] / Пономарева Н.В. //Патент РФ. - 1999.

№.2135077.

80. Хацкель С.Б. Заболеваемость детей первого года жизни с перинатальной энцефалопатией и различным числом малых аномалий развития [Текст] / Хацкель С.Б. // Педиатрия. – 1991. – №10. – С.106-107.
81. Хацкель С.Б. Количественный анализ малых аномалий развития у детей с перинатальной энцефалопатией разной этиологии Хацкель С.Б. / Хацкель С.Б. // Материнство и детство. – 1992. – Т.37, №4-5. – С.13-15.
82. Хацкель С.Б., Нейроортопедическая и психическая патология у детей с разным уровнем стигматизации [Текст] / Хацкель С.Б. Попов И.В. // Травматология и ортопедия России. – 2007. – №45, Прил.3. – С.87-88.
83. Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение [Текст] / Ходос Х.Г. // – Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1984. – 88 с.
84. Шарова, А.А. Низкорослость у детей: причины, дифференциальная диагностика и возможности лечения [Текст] /А.А. Шарова, Н.Н. Волеводз, В.А. Петеркова //Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 3. – С. 54- 63.
85. Шурыгин Г.И. Об особенностях психического развития детей от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом [Текст] / Педиатрия -1974- № 11.-С.71-73.
86. Abel El. An Update on Incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect [Text] / Abel El. //Neurotoxicol Teratol -1995- Vol. 17-P.437-443.
87. Abel, EL. Fetal Alcohol Abuse Syndrome. [Text] / Abel, EL. // New York.- NY.- Plenum Press.- 1998.
88. Chambers C. D.,Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation / Chambers C. D., Kavteladze L., Joutchenko L. [et al.] // Alcohol. — 2006. — Vol. 38. — P. 133–137.
89. Chambers C. D., Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation / Chambers C. D., Kavteladze L., Joutchenko L. [et al.] // Alcohol. — 2006. —Vol. 38. — P. 133–137.
90. Kristjanson A. F.Alcohol use in pregnant and nonpregnant Russian women /Kristjanson A. F., Wilsnack S. C., Zvartau E. [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2007. — Vol. 31. — P. 299–307.
91. Alison N. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain [Text]/ Alison N.// Brain and Cognition/- Vol. 65.- 2007.- P. 135-142.
92. Allen JP. Carbohydrate-deficient transferring, gamma-glutamyl-transferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women. [Text] / Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. //Alcohol Clin Exp

- Res. -2000.- Vol.24.- P.492-496.
93. Alvik A. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study / Alvik A., Heyerdahl S., Haldorsen T., Lindemann R. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2006. — Vol. 85. — P. 1292–1298.
 94. 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 [Text] / AAP // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 106, N. 2. — P. 358–361.
 95. 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 [Text] / AAP // *Pediatrics.* — 2000. — Vol. 106, N. 2. — P. 358–361.
 96. 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.
 97. Assessment of alcohol consumption by mailed questionnaire in epidemiological studies: evaluation of misclassification using a dietary history interview and biochemical markers [Text] / Carlsson S., Hammar N., Hakala P. [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 18, — P. 493–501.
 98. Assessment of alcohol consumption by mailed questionnaire in epidemiological studies: evaluation of misclassification using a dietary history interview and biochemical markers [Text] / Carlsson S., Hammar N., Hakala P. [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 18, — P. 493–501.
 99. Astley SJ , A fetal alcohol syndrome screening tool [Text] / Clarren SK. // *Alcohol Clin Exp Res.* -1995.- Vol.19(6)- P. 1565-1571.
 100. Astley SJ . Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction. [Text] / Astley SJ, Clarren, SK. // *Alcohol & Alcoholism.*- 2001.- Vol. 36(2). P. 147-159.
 101. Astley SJ, Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: Introducing the 4-digit diagnostic code [Text] / Clarren SK.// *Alcohol & Alcoholism.*- 2000/- Vol. 35. P. 400-410.
 102. Astley SJ, Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations with brain dysfunction [Text] / Clarren, SK // *Alcohol & Alcoholism*- 2001. Vol. 36(2)- P. 147-159.
 103. Astley SJ. Application of the fetal alcohol syndrome facial photographic screening tool in a foster care population. [Text] / Stachowiak, J, Clarren, SK, Clausen, C J // *Pediatr.*- 2002.- Vol.141. -P. 712-717.
 104. Astley SJ. Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through

- FAS diagnosis: Part II. A comprehensive profile of 80 birth mothers of children with FAS [Text] / Bailey D, Talbot C, Clarren SK // Alcohol & Alcoholism - 2000 -Vol. 35 - P. 509-519.
105. Avaria MA. Peripheral nerve conduction abnormalities in children exposed to alcohol in utero. [Text] / , Mills JL, Kleinstein K, Aros S, Conley MR, Cox C, Klebanoff M, Cassorla F.// J Pediatr. – 2004.- Vol.144. P. 38-43.
 106. Bearer CF. Markers to detect drinking during pregnancy. [Text] / Bearer CF. // Alcohol Res Health. – 2001.- Vol.25.- P.210-218.
 107. Bertrand J. Interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders (FASDs): Overview of findings for five innovative research projects [Text]/ Interventions for Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders Research Consortium//Research in Developmental Disabilities.- Vol. 30.- 2009.-P. 986-1006
 108. Bertrand J. National Task Force on FAS/FAE. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. [Text] / Floyd RL, Weber MK, O'Connor M, Riley EP, Johnson KA, Cohen DE.// Atlanta.- GA.- Centers for Disease Control and Prevention.- 2004.
 109. Burd L., Diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: a validity study of the fetal alcohol syndrome checklist [Text]/ Klug M. G., Li Q., Kerbeshian J., Martsolf J.T.//Alcohol.- In Press, Corrected Proof.- 2010.
 110. Bush KR. The TWEAK is weak for alcohol screening among female veterans affairs outpatients. [Text] / , Kivlahan DR, Davis TM, Bobie DJ, Sporleder JL, Epler AJ, and Bradley KA.// Alcohol Clin Exp Res. -2003.- Vol.27. P.1971-1978.
 111. Calhoun F. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives [Text] / Calhoun F., Warren K. // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2007. — Vol. 31. — P. 168–171.
 112. Calhoun F. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives [Text] / Calhoun F., Warren K. // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2007. — Vol. 31. — P. 168–171.
 113. Can Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Fetal Alcohol Spectrum Disorder be differentiated by motor and balance deficits? [Text]/ Kooistra L., Ramage B., Crawford S., Cantell M., Wormsbecker S., Gibbard B., Kaplan B. J.//Human Movement Science.-Vol. 28.- 2009.-P. 529-542.
 114. 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. [Text] / Carmichael-Olson, H. // New York.- NY/- Kluwer Academic/Plenum Publishers.- 2002.
 115. CDC. Alcohol consumption among pregnant and childbearing-aged women-United States 1991-1999. [Text] / CDC.//MMWR.- 2000.-Vol. 51(13). P. 273-276.

116. CDC. Alcohol use among childbearing-age women—United States, 1991-1999 [Text] / CDC // MMWR.- 2002.- Vol.51:273/-P.6-12.
117. CDC. Frequent alcohol consumption among women of childbearing age—Behavioral Risk Factor Surveillance System, 1991. [Text] / CDC // MMWR.- 1994/- Vol.43.- P.328-335.
118. 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 [Text]/ Mancinelli R, Tirassa P, Laviola G, Rossi S, Romeo M, Fiore M.// *Neurobiology of Aging*. In Press.- Corrected Proof, Available online.- 2010.
119. 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 [Text] / Spagnolo P. A., Tarani L., Attilia M.L., Chessa L., Mancinelli R., Stegagno M., Sasso G. F., Romeo M., Jones K. L., Robinson L. K., del Campo M., Gossage J. P., May P.A., Hoyme H. E. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol. 31.- 2007.- P.270-277
120. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among women of childbearing age — United States, 1991–1999[Text] / CDC // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2002. — Vol. 51, N. 13. — P. 273–276.
121. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol use among women of childbearing age — United States, 1991–1999 [Text] / CDC // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2002. — Vol. 51, N. 13. — P. 273–276.
122. Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior surveillance: United States, 1999. [Text] / Centers for Disease Control and Prevention. // *MMWR.* – 2000.- Vol.49(SS-5).-P.81-96.
123. Chang GA. A brief intervention for prenatal alcohol use: An in-depth look. [Text] / Goetz MA, Wilkins-Haug L, Berman SA.// *J Subst Abuse Treat.*- 2000.- Vol.18.- P. 365-369.
124. Chavez GF. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986 [Text] /Cordero JF, Becerra JE. // *MMWR* – 1988- Vol. 37(SS-3)-P.17-24.
125. 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. [Text] / Cherpitel CJ. // *Alcohol Clin Exp Res.*- 2002.- Vol.26. P. 86-91
126. Christina D. Chambers. Alcohol consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation [Text]/ Lela Kavteladze, Loudmila Joutchenko, Ludmila N. Bakhireva, Kenneth Lyons Jones// *Alcohol.*- Vol.. 38.- I.3- 2006- P. 133-137.
127. Clarren KJ. The fetal alcohol syndrome [Text] /Smith DW//*N Engl J Med*

- 1978. -Vol.298- P.1063-1067.
- 128. Coles CD. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. [Text] / Platzman KA, Lynch MA, Freides D // Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol. 26. P.263-271.
- 129. Coles CD. Effects of prenatal alcohol exposure at school age I: Physical and cognitive development. [Text] /Brown RT, Smith IE, Platzman KA, Erickson S, Falek A // Neurotoxicology and Teratology.- 1991.- Vol.13. P. 357-367.
- 130. Connor PD, Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Direct and indirect effects of prenatal alcohol damage on executive function. [Text] / Dev Neuropsych 2000;18:331-354.
- 131. Cordero JF. Tracking the prevalence of FAS [Text] / Floyd RL, Martin ML, Davis M, Hyymbaugh K.// Alcohol Health Res. World -1994- Vol.18-P.82-85.
- 132. Counsell A. M. Alcohol consumption by New Zealand women during pregnancy [Text] / Counsell A. M., Smale P. N., Geddis D. C. // N. Z. Med. J. — 1994. — Vol. 107. — P. 278–281.
- 133. Counsell A. M. Alcohol consumption by New Zealand women during pregnancy [Text] / Counsell A. M., Smale P. N., Geddis D. C. // N. Z. Med. J. — 1994. — Vol. 107. — P. 278–281.
- 134. Ebrahim SH. Alcohol consumption by pregnant women in the United States during 1988-1995[Text] /Luman ET, Floyd RL, Murphy CC, Bennett EM, Boyle CA. // Obstet Gynecol.- 1998.- Vol.92.-P.87-92.
- 135. Ebrahim SH. Alcohol consumption by reproductive-aged women in the USA: An update on assessment, burden and prevention in the 1990s[Text] / Anderson Ak, Floyd RL. //Prenat Neonat Med -1999-Vol.4:4-P.19- 30.
- 136. Egeland GM. Fetal alcohol syndrome in Alaska, 1977 through 1992: An administrative prevalence derived from multiple data sources[Text] / Katherin PH, Gessner BD, Ingle D, Berner JE, Middaugh JP //AJPH – 1998-Vol. 88:781- P. 82-86.
- 137. Fiellin DA. Screening for Alcohol Problems in Primary Care: A Systematic Review. [Text] / Reid MC, O'Connor PG.// Arch Int Med. – 2000.-Vol.160. P.1977-1989.
- 138. 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 [Text]/ Laviola G, Aloe L, di Fausto V, Mancinelli R, Ceccanti M. // NeuroToxicology.- Vol.30 .- 2009.- P. 59-71.
- 139. Flanigan E. Y. Eye Malformations in Children with Heavy Alcohol Exposure in Utero [Text]/ Aros S., Ferraz Bueno M., Conley M., Troendle J. F., Cassorla F., Mills J. L.// The Journal of Pediatrics.- Vol. 153.- 2008, P. 391-395.
- 140. Fleming MF. Brief interventions and the treatment of alcohol use disorders: current evidence. [Text] / Fleming MF. //Rec Dev in Alcohol.-

- 2003.- Vol.16.- P.375-90.
141. Floyd R. L. Alcohol use prior to pregnancy recognition [Text] / Floyd R. L., Decoufle P., Hungerford D. W. // Am. J. Prev. Med. — 1999. — Vol. 17. — P. 101–107.
 142. Floyd R. L. Alcohol use prior to pregnancy recognition [Text] / Floyd R. L., Decoufle P., Hungerford D. W. // Am. J. Prev. Med. — 1999. — Vol. 17. — P. 101–107.
 143. Flynn H. A. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics [Text] / Flynn H. A., Marcus S. M., Barry K. L., Blow F. C. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2003. — Vol. 27. — P. 81–87.
 144. Flynn H. A. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics / Flynn H. A., Marcus S. M., Barry K. L., Blow F. C. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2003. — Vol. 27. — P. 81–87.
 145. Flynn HA. Rates and correlates of alcohol use among pregnant women in obstetrics clinics. [Text] / Marcus SM, Barry KL, Blow FC.// Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol. 27.-P. 81-87.
 146. Gemma S. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome [Text]/ Vichi S., Testai E.// Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- Vol. 31.- 2007.-P. 221-229.
 147. Grjibovski A. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia [Text] / Grjibovski A., Bygren L. O., Svartbo B., Magnus P. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 1159–1166.
 148. Grjibovski A. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia [Text] / Grjibovski A., Bygren L. O., Svartbo B., Magnus P. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 1159–1166.
 149. Guidelines for Perinatal Care. [Text] / 5th edition. - Elk Grove Village (IL)- American Academy of Pediatrics. - Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists. - 2002.
 150. Habib R. R. Harboring illnesses: on the association between disease and living conditions in a Palestinian refugee camp in Lebanon [Text] / Habib R. R., Basma S. H., Yeretian J. S. // Int. J. Environ. Health Res. — 2006. — Vol. 16. — P. 99–111.
 151. Habib R. R. Harboring illnesses: on the association between disease and living conditions in a Palestinian refugee camp in Lebanon [Text] / Habib R. R., Basma S. H., Yeretian J. S. // Int. J. Environ. Health Res. — 2006. — Vol. 16. — P. 99–111.
 152. Hankin J. Protecting the next pregnancy II: Impact on birth weight. [Text] / Sokol R, Casentrelli J, Shernorr N.// Alcohol ClinExp Res.- 2000.-

Vol.24 (suppl.). – P. 99-103.

153. Hankin JR. FAS Prevention Strategies [Text] / Hankin JR // Alcohol Health and Res World -1994.-Vol.18(1) - P. 62-66.
154. Hanson JW. Fetal alcohol syndrome: Experience with 41 patients [Text] / Jones KL, Smith DW //JAMA -1976. Vol.235-P.1458-1460 .
155. Hanson JW. The effect of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis [Text] / Streissguth AP, Smith DW. // J Pediatr -1978- Vol. 92- P. 457-60.
156. Hartrey L. The meaning of respite care to mothers of children with learning disabilities: Two Irish case studies. [Text] / Wells JS.// J Psychiatr Ment Health Nurs. – 2003- Vol.10.- P.335-342.
157. Hellemans K. G.C. Prenatal alcohol exposure: Fetal programming and later life vulnerability to stress, depression and anxiety disorders [Text]/ Sliwowska J. H., Verma P., Weinberg J.//Neuroscience & Biobehavioral Reviews.-Vol.34.- 2010.- P. 791-807.
158. Hoolmes AM. The effect of chronic illness on the psychological health of family members. [Text] / Deb, P.// J Ment Health Policy Econ.- 2003.- Vol.6/ - P. 13-22.
159. Houet T. Comparaison de la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse. A partir d'une serie prospective de 150 femmes [Text] / Houet T., Vabret F., Herlicoviez M., Dreyfus M. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2005. — Vol. 34, N 7. — P. 687–693.
160. Houet T. Comparaison de la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse. A partir d'une serie prospective de 150 femmes [Text] / Houet T., Vabret F., Herlicoviez M., Dreyfus M. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2005. — Vol. 34, N 7. — P. 687–693.
161. Hymbaugh K, A multiple source methodology for the surveillance of fetal alcohol syndrome—the fetal alcohol syndrome surveillance network (FASSNet) [Text] / Miller LA, Druschel CM, Podvin DW, Meaney FJ, Boyle CA, et al. // Teratology/- 2002.- Vol. 66 P. 41- 49.
162. Jacobson JL. Effects of prenatal alcohol exposure on child development. [Text] / Jacobson SW. // Alcohol Research and Health.- 2002.- Vol. 26. P. 282-286.
163. Jacobson S.W. Fetal alcohol spectrum disorder (FASD)—biomarkers of exposure and effect [Text]/ Bearer C.F., Stanton M.E., Burden M.J., Molteno C.D., Meintjes E.M., Jacobson J.L.// Neurotoxicology and Teratology.-Vol. 29.- 2007.- P. 396.
164. Jacobson SW. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. [Text] / Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. // Pediatrics. -2002/- Vol.109.- P.815-825.
165. Jones KL. Early recognition of prenatal alcohol effects: A pediatrician's responsibility[Text] / Jones KL. // J Pediatr – 1999- Vol. 135 – P. 40-56.
166. Jones KL. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers [Text] / Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP// Lancet -1973.

- Vol.1:12-P.67-71.
167. Jones KL. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy [Text] / Smith DW // Lancet -1973. Vol.2 - P.999-1001.
 168. Jones, KL. Fetal Alcohol Syndrome. In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation [Text] / Jones, KL. // 5th edition- Philadelphia - W.B. Saunders. -1997.
 169. Kaskutas L. APre-pregnancy drinking: How drink size affects risk assessment. [Text] / Graves K. // Addiction. -2001- Vol. 6.- P.1199-1209.
 170. Kelly SJ. Effect of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. [Text] / Day N, Streissguth AP// Neurotox Terat. - 2000.- Vol. 22.- P.143-149.
 171. Knight JR. Validity of brief alcohol screening tests among adolescents: A comparison of the AUDIT, POSIT, CAGE, and CRAFFT. [Text] / , Sheritt L, Harris SK, Gates EC, Chang C.//Alcohol Clin Exp Res.- 2003- Vol. 27.- P. 67-73.
 172. Kodituwakku P.W. A neurodevelopmental framework for the development of interventions for children with fetal alcohol spectrum disorders [Text]/ Kodituwakku P.W.//Alcohol.- In Press, Corrected Proof.- 2009.
 173. Kodituwakku P.W. Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders: A review [Text]/ Kodituwakku P.W.// Neuroscience & Biobehavioral Reviews. Vol. 31/- Issue 2.- 2007, P. 192-201.
 174. Koppes L. L. Concurrent validity of alcohol consumption measurement in a "healthy" population; quantity-frequency questionnaire v. dietary history interview / Koppes L. L., Twisk J. W., Snel J., Kemper H. C. // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88. — P. 427–434.
 175. Koppes L. L. Concurrent validity of alcohol consumption measurement in a "healthy" population; quantity-frequency questionnaire v. dietary history interview [Text] / Koppes L. L., Twisk J. W., Snel J., Kemper H. C. // Br. J. Nutr. — 2002. — Vol. 88. — P. 427–434.
 176. Kvigne VL. Characteristics of mothers who have children with fetal alcohol syndrome or some characteristics of fetal alcohol syndrome. [Text] / Leonardson GR, Borzelleca J, Brock E, Neff-Smith M, Welty TK.// J Am Board Fam Pract. -2003.- Vol. 16.- P.296-303.
 177. Kyskan C.E. Global Perspectives on Fetal Alcohol Syndrome: Assessing Practices, Policies, and Campaigns in Four English-Speaking Countries [Text]/ Moore T.E.// Canadian Psychology.- Vol.46. – 2005.- P.153-165.
 178. Lemoine P. Les enfants de parent alcoolique: Anomalie observees a propos de 127 cas [Children of alcoholic parent: Abnormalities observed in 127 cases] [Text] / Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. // Ouest Med -1968- Vol. 21:476 – P. 82.

179. Lodewijckx E. Smoking and alcohol consumption by Flemish pregnant women, 1966–83 [Text] / Lodewijckx E., De Groof V. // J. Biosoc. Sci. — 1990. — Vol. 22. — P. 43–51.
180. Lucia Politi. Bioanalytical procedures for determination of conjugates or fatty acid esters of ethanol as markers of ethanol consumption: A review [Text]/ Fabio Leone, Luca Morini, Aldo Poletti // Analytical Biochemistry/ - Vol. 368.- Is. 1.- 2007, P. 1-16.
181. Mancinelli R., Woman, alcohol and environment: Emerging risks for health [Text]/ Binetti R., Ceccanti M.// Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- Vol. 31.- P. 246-253.
182. Manning M .A. Fetal alcohol spectrum disorders: A practical clinical approach to diagnosis [Text]/ Hoyme H. E.//Neuroscience & Biobehavioral Reviews.- Vol. 31.- 2007.- P. 230-238
183. Manwell LB. Treatment of problem alcohol use in women of childbearing age: results of a brief intervention trail. [Text] / Fleming MF, Mundt MP, Stauggacher EA, Barry JL. //Alcohol Clin Exp Res.- 2000.- Vol. 24.- P.1517-1524.
184. Mattson S.N. Collaborative initiative on fetal alcohol spectrum disorders: methodology of clinical projects [Text]/ Foroud T, Sowell E R., Jones K L , Coles C D., Fagerlund Å, Autti-Rämö I, May P A., Adnams C M., Konovalova V, Wetherill L, Arenson A D., Barnett W K., Riley E P.// Alcohol.- In Press, Corrected Proof.- 2009.
185. Mattson SN. Fetal alcohol syndrome: A case report of neuropsychological, MRI and EEG assessment of two children. [Text] / Riley EP, Jernigan TL, Ehlers CL, Delis DC, Jones KL, Stern C, Johnson KA, Hesselink JR, Bellugi U.// Alcohol Clin Exp Res.- 1992.- Vol.16.- P. 1001-1003.
186. May PA. Epidemiology of fetal alcohol syndrome among American Indians of the Southwest [Text] / Hymbaugh KJ, Aase JM, and Samet JM. // Social Biology -1983- Vol. 30- P.374-387.
187. May PA. Estimating the prevalence of Fetal Alcohol Syndrome: A summary[Text] / Gossage JP.// Alcohol Res & Health – 2001- Vol. 25- P.159-167.
188. Miller WR. Rediscovering fire: Small interventions, large effects. [Text] / Miller WR. // Psych Addictive Beh.- 2000.- Vol.14.- P.6-18.
189. Mirkes PE (ed). Congenital malformations surveillance report: A report from the national birth defects prevention network [Text]/ Mirkes PE // Birth Defects Research.- 2003-Vol/ 67(9).
190. Moore ES. New perspectives on the face in fetal alcohol syndomre: What anthropometry tells us [Text] / Waard RE, Jamison PL, Morris CA, Bader PI, Hall BD. Am J Med Genet // - 2002.- Vol.109.- P. 249-260.
191. O'Connor MJ. Alcohol use in pregnant low-income women, [Text] /Whaley SE.// J Studies on Alcohol. – 2003.- Vol. 64. P. 773-783.
192. O'Connor MJ. Prenatal alcohol exposure and depressive features in

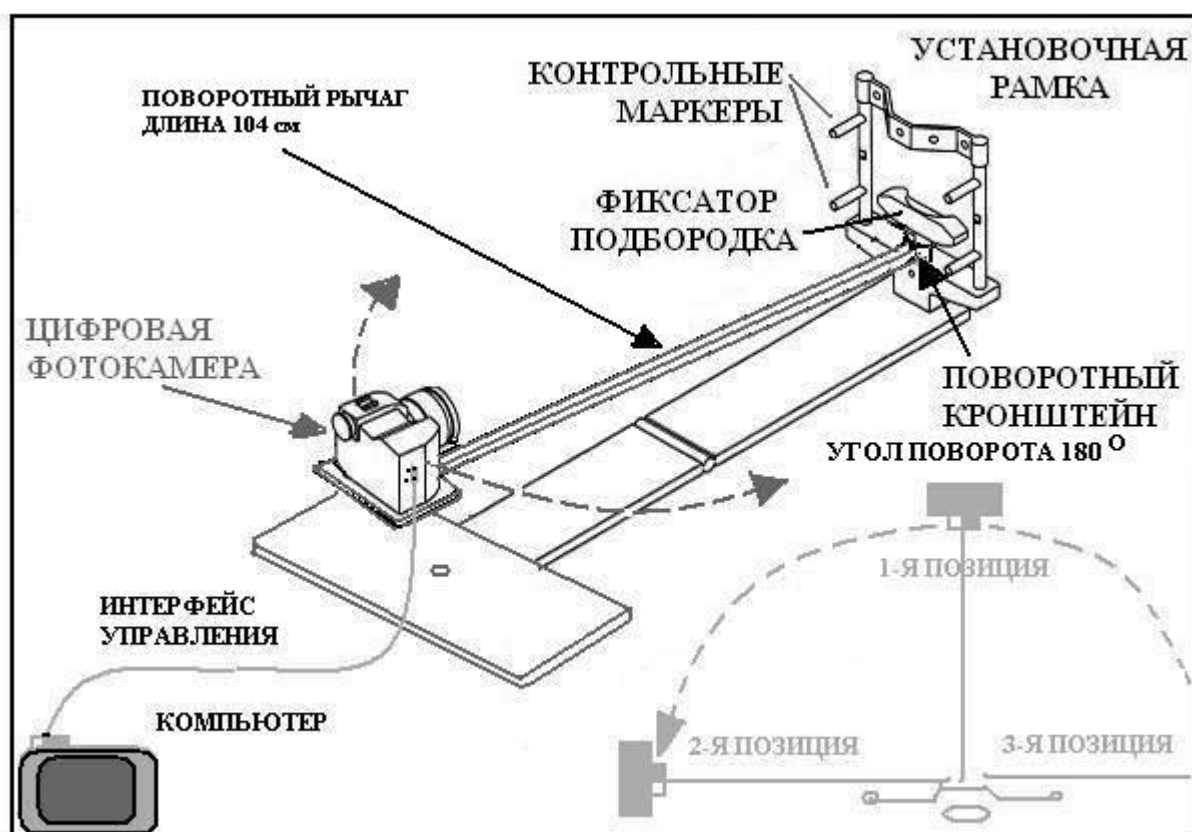
- children. [Text] / Kasari C //Alcohol Clin Exp Res.- 2000.- Vol. 24. P. 1084-1092
193. O'Connor MJ. Project CARE: Helping Pregnant Women Have Healthier Babies. [Text] / O'Connor MJ. //Report to the Interagency Council on Fetal Alcohol Syndrome.- Rockville.- MD.- December 12, 2003.
 194. O'Malley, KD, Nanon, J. Clinical implications of a link between fetal alcohol spectrum disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. [Text] / Can J Psychiatry 2002;47:349-354
 195. O'Connor M. J. A Controlled Social Skills Training for Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorders [Text]/ Frankel F., Paley B., Schonfeld A. M., Carpenter E., Laugeson E. A., Marquardt R.//Journal of Consulting and Clinical Psychology.- Vol.74.- 2006.- P. 639-648.
 196. Olson C. H. Fetal Alcohol Spectrum Disorders [Text]/ King S., Jirikowic T. // Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development.- 2008- P. 533-544.
 197. Preventive Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions in primary care to reduce alcohol misuse: recommendation statement. [Text] / Preventive Services Task Force. //Ann Intern Med. 2004.- Vol.140.- P.554-556
 198. Ramadoss J. High-throughput caveolar proteomic signature profile for maternal binge alcohol consumption [Text]/ Liao W -x , Chen D -b , Magness R R.//Alcohol.- In Press, Corrected Proof.- 2010.
 199. Ramadoss J. Maternal adrenocorticotropin, cortisol, and thyroid hormone responses to all three-trimester equivalent repeated binge alcohol exposure: ovine model [Text]/ Tress U., Wei-Jung A. Chen, Cudd T. A.// Alcohol.Vol. 42.- 2008.- P. 199-205.
 200. Randall C. L. Alcohol and pregnancy: highlights from three decades of research [Text] / Randall C. L. // J. Stud. Alcohol. — 2001. — Vol. 62. — P. 554–561.
 201. Randall C. L. Alcohol and pregnancy: highlights from three decades of research [Text] / Randall C. L. // J. Stud. Alcohol. — 2001. — Vol. 62. — P. 554–561.
 202. Rosenberg M. J. Effects of moderate drinking during pregnancy on placental gene expression [Text]/ Wolff C R., El-Emawy A, Staples M C., Perrone-Bizzozero N I., Savage D D.//Alcohol.- In Press, Corrected Proof .- 2010.
 203. Sampson PD. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder [Text] / Streissguth AP, Bookstein FL, Little RE, Clarren SK, Dehaene P, Hanson JW, Graham JM. // Teratology – 1997-Vol. 56 – P.17-26.
 204. Sandra M. Mooney. Prenatal exposure to ethanol affects postnatal neurogenesis in thalamus Experimental Neurology [Text]/ Michael W. Miller // In Press. - Corrected Proof. – 2010.
 205. Shor S. Heavy in utero ethanol exposure is associated with the use of

- other drugs of abuse in a high-risk population [Text]/ Nulman I, Kulaga V, Koren G.// Alcohol. - In Press. Corrected Proof. - 2009.
206. Simmons RW. Fractionated simple and choice reaction time in children with prenatal exposure to alcohol. [Text] / Wass T, Thomas JD, Riley EP// Alcohol Clin Exp Res.- 2002.- Vol. 26.- P.1412-1419.
 207. Smith DW. The fetal alcohol syndrome [Text] / Smith DW // Hospital Practice – 1979. -P.121-128.
 208. Sobell LC. Comparison of a Quick Drinking Screen with the Timeline Followback for Individuals with Alcohol Problems. [Text] / Agrawal S, Sobell MB, Leo GI, Young LJ, Cunningham JA, Simco ER //J Studies on Alcohol. – 2003.- Vol.64.- P.858-861.
 209. Sobell LC Alcohol timeline followback (TLFB). In: American Psychiatric Association, editors. Handbook of Psychiatric Measures. [Text] / Sobell MB. //Washington.- DC- American Psychiatric Association.- 2000.- P. 477-479.
 210. Spontaneous cessation of smoking and alcohol use among low-income pregnant women [Text] / Ockene J., Ma Y., Zapka J. [et al.] // Am. J. Prev. Med. — 2002. — Vol. 23. — P. 150–159.
 211. Spontaneous cessation of smoking and alcohol use among low-income pregnant women [Text] / Ockene J., Ma Y., Zapka J. [et al.] // Am. J. Prev. Med. — 2002. — Vol. 23. — P. 150–159.
 212. Stratton K. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment [Text] / Howe C, Battaglia F. Eds.// - 1996. - Institute of Medicine. National Academy Press. – Washington - D.C.
 213. Stratton K. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment [Text] / Stratton K., Howe C., Battaglia F. C. — Washington, DC: National Academy Press, 1996. — 213 p.
 214. Stratton K. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment [Text] / Stratton K., Howe C., Battaglia F. C. — Washington, DC: National Academy Press, 1996. — 213 p.
 215. Streissguth AP. Neuropsychiatric implications and long-term consequences of fetal alcohol spectrum disorders. [Text] / O'Malley K. // Sem in Clin Neuropsychiatry. – 2000.- Vol. 5. - P.177-190.
 216. The epidemiology of fetal alcohol syndrome and partial FAS in a South African community [Text]/ May P A., Gossage J. P , Marais A –S , Adnams C M., Hoyme H. E , Jones K L., Robinson L K., Khaole N C.O., Snell C, Kalberg W O., Hendricks L, Brooke L, Stellavato C, Viljoen D L.//Drug and Alcohol Dependence.- Vol. 88. . 2007.P. 259-271
 217. Thornberry J. Audio computerized self-report interview use in prenatal clinics. [Text] /Bhaskar B, Krulewitch CJ, Wesley B, Hubbard ML, Das A, Foudin L.// Adamson M CIN: Computers, Information, Nursing. - 2002.- Vol.20(2).- P. 46-52.

218. Tsai J. Patterns and average volume of alcohol use among women of childbearing age [Text] / Tsai J., Floyd R. L., Green P. P., Boyle C. A. // *Matern. Child Health J.* — 2007. — Vol. 11, N. 5. — P. 437–445.
219. Tsai J. Patterns and average volume of alcohol use among women of childbearing age [Text] / Tsai J., Floyd R. L., Green P. P., Boyle C. A. // *Matern. Child Health J.* — 2007. — Vol. 11, N. 5. — P. 437–445.
220. U. S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans [Text] / U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Department of Agriculture. — 6th ed. — Washington, 2005. — 71 p.
221. U.S Department of Health and Human Services. [Text] / Health People 2010// Conference Edition. – 2000. Vol. 2.- P. 26-29.
222. Weber MK. Snider DE on behalf of the National Task Force on Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Effect. Defining the National Agenda for Fetal Alcohol Syndrome and Other Prenatal Alcohol-Related Effects [Text] / Floyd RL, Riley EP // - *MMWR*- 2002.- Vol. 51(RR-14) P. 9-12.
223. Wedding D. Psychologists' Knowledge and Attitudes About Fetal Alcohol Syndrome, Fetal Alcohol Spectrum Disorders, and Alcohol Use During Pregnancy Professional Psychology [Text] / Kohout J, Mark B. Mengel, Ohlemiller M, Keely Cook U.M., Rudeen K, Braddock S.// *Research and Practice*. Vol.38 . – 2007.- P. 208-213
224. Weekday but not weekend alcohol consumption before pregnancy influences alcohol cessation during pregnancy[Text] / Palma S., Pardo-Crespo R., Mariscal M. et al. // *Eur J. Public Health.* — 2007. — Vol. 17, N. 4. — P. 394–399.
225. Weekday but not weekend alcohol consumption before pregnancy influences alcohol cessation during pregnancy [Text] / Palma S., Pardo-Crespo R., Mariscal M. [et al.] // *Eur J. Public Health.* — 2007. — Vol. 17, N. 4. — P. 394–399.
226. Whitlock EP Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. [Text] / , Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J.//*Ann Intern Medi.*- 2004.- Vol.140.- P.557-580.
227. Wilsnack SC. How women drink: Epidemiology of women's drinking and problem drinking [Text] / Wilsnack RW, Hiller-Sturmhofel S. // *Alcohol Health and Res World* – 1994 - Vol.18-P.173-181.
228. Wu M. Ethanol teratogenesis in Japanese medaka: Effects at the cellular level Comparative Biochemistry and Physiology Part B [Text]/ Chaudhary A, Khan I A., Dasmahapatra A K. // *Biochemistry and Molecular Biology*.- Vol. 149.- 2008. P. 191-201

229. Yoav Littner. Detection of alcohol consumption during pregnancy—Current and future biomarkers [Text]/ Cynthia F. Bearer// Neuroscience & Biobehavioral Reviews. -Vol. 31.- Is. 2.- 2007.- P. 261-269.
230. Zoorob R Fetal alcohol syndrome: knowledge and attitudes of family medicine clerkship and residency directors [Text]/ Aliyu M. H., Hayes C.//Alcohol.- In Press, Corrected Proof.- 2010.
231. Al-Adili N. Survival, family conditions and nutritional status of motherless orphans in the West Bank, Palestine [Text] / N. Al-Adili Shaheen, S. Bergstrom, A. Johansson // Scand. J. Public. Health. – 2008. – Vol. 36, N 3. –P. 292–297.
232. Behen M. E. Incidence of specific absolute neurocognitive impairment in globally intact children with histories of early severe deprivation [Text] / M. E. Behen, E. Helder, R. Rothermel, K. Solomon, H. T. Chugani // Child Neuropsychol. – 2008. – N 14(5). – P. 453–469.
233. Mangoma J. An enumeration of orphans and analysis of the problems and wishes of orphans: the case of Kariba, Zimbabwe [Text] / J. Mangoma, M. Chimbari, E. Dhlomo // SAHARA J. – 2008. – Vol. 5(3). – P. 120–128.
234. Perry J. C. Seven institutionalized children and their adaptation in late adulthood: the children of Duplessis [Text] / J. C. Perry, J. J. Sigal, S. Boucher, N. Pare // Psychiatry. – 2006. – Vol. 69(4). – P. 283–301.
235. Richter L. M. Targeting AIDS orphans and child-headed households? A perspective from national surveys in South Africa, 1995-2005 [Text] / L. M. Richter, C. Desmond // AIDS Care. – 2008. – Vol. 20(9). – P. 1019–1028.
236. Ruiz-Casares M. The association of single and double orphanhood with symptoms of depression among children and adolescents in Namibia [Text] / M. Ruiz-Casares , B. D. Thombs, C. Rousseau // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2009. –N 6. – P. 325–327.
237. Scott K. M. Childhood adversity, early-onset depressive /anxiety disorders, and adult-onset asthma [Text] / K. M. Scott, M. Von Korff , J. Alonso, et al. // Psychosom. Med. – 2008. – Vol. 70(9). – P. 1035–1043.
238. 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

ПРИЛОЖЕНИЯ 1. Устройство для проведения стереофотоснимка лица.



ПРИЛОЖЕНИЯ 2.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ
№ 93250

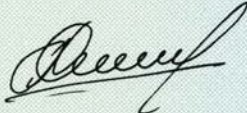
УСТРОЙСТВО ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ФОТОМЕТРИИ

Патентообладатель(ли): *Малахова Жанна Леонидовна (RU), Бубнов Александр Аркадьевич (RU)*

Автор(ы): *Малахова Жанна Леонидовна (RU), Бубнов Александр Аркадьевич (RU)*

Заявка № 2009146445
Приоритет полезной модели 14 декабря 2009 г.
Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации 27 апреля 2010 г.
Срок действия патента истекает 14 декабря 2019 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам

 Б.П. Симонов

ПРИЛОЖЕНИЯ 3. Блок-схема скрининга ФАС у детей ДР.



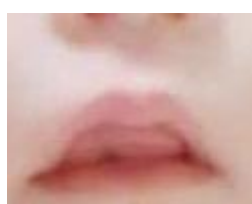
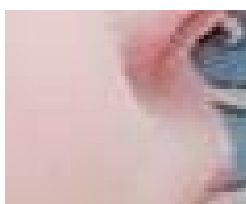
ПРИЛОЖЕНИЯ 4. Клинический пример эпигенетического воздействия (Таблица 4.1). Фетальный алкогольный синдром у ребенка с синдромом Дауна, в сравнении (не опубликованный случай).

Признак №	Показатель	Ребенок 1		Ребенок 2	
		Абс.	Перцен.	Абс.	Перцен.
1.	Возраст матери на момент рождения ребенка, лет	32	-	38	-
2.	Число предыдущих беременностей, абс.	2	-	6	-
3.	Возраст ребенка при обследовании, мес.	4	-	10	-
4.	Алкоголизация матери во время беременности	нет	-	доказан	*
5.	Масса при рождении (гр.)	2460	> 10%	1790	< 3% *
6.	Длина при рождении (см.)	47	> 10%	42	< 3% *
7.	Окружность головы при рождении (см.)	34	> 10%	31	< 3% *
8.	Масса фактическая (гр.)	5800	> 10%	5700	< 5% *
9.	Длина фактическая (см.)	57	> 10%	65	< 3% *
10.	Окружность головы фактическая (см.)	41	> 10%	43	< 3%
11.	Ширина глазной щели (см.)	19	-	18	*
12.	Желобок (фильтр) верхней губы, ранг	2-3	-	4	*
13.	Ширина верхней губы, ранг	2	-	3	*

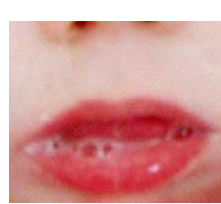
Признак * соответствует диагностическим критериям ФАС

ПРИЛОЖЕНИЯ 4. Клинический пример (Фотография 4.1).

Ребенок 1



Ребенок 2



ПРИЛОЖЕНИЯ 4. Клинический пример. Дети **сибсы** (сиблинги) ([англ. sibs, siblings](#) — брат или сестра) у матери с установленным диагнозом хронического алкоголизма (не опубликованный случай).



Девочка, возраст 4 года. ДЗ: не ФАС



Мальчик, возраст 3 года 3 мес.
ДЗ: частичный (парциальный) ФАС



Мальчик, возраст 4 мес.
ДЗ: фетальный алкогольный синдром



ПРИЛОЖЕНИЕ 5

ДОГОВОР

о творческом сотрудничестве

г. Екатеринбург

"20" августа 2008г.

**Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета
ГОУ ВПО УГМА Росздрава**

**в лице заведующего кафедрой, профессора,
д.м.н. Шилко Владимира Ивановича**

действующего на основании Устава, с одной стороны, и

МУ Дом ребенка № 1, г. Екатеринбург

в лице главного врача Шукшиной Ларисы Анатольевны

действующего на основании Устава с другой стороны, заключили настоящее
соглашение о нижеследующем:

1. Стороны исходят из того, что совместное приложение их творческих
усилий может ускорить решение следующих задач:

- изучению частоты, выраженности проявлений, клинического течения и
последствий влияния внутриутробного воздействия алкоголя на детей,
поступающих в социальные учреждения типа «Дом ребенка»;
- созданию и внедрению системы телемедицинской диагностики синдрома
алкогольной фетопатии (САФ) в социальные учреждения типа «Дом
ребенка»;
- разработке и внедрению системы мероприятий по клинико-педагогической
реабилитации детей – воспитанников «Дома ребенка», имеющих САФ.

2. Для объединения этих усилий стороны договорились:

- 2.1. Обмениваться имеющимися в их распоряжении информационными
материалами.
- 2.2. Не реже 1 раза в квартал проводить совещание (семинары, обсуждения) с
привлечением заинтересованных лиц и организаций для обсуждения упомянутых
задач и согласования совместных усилий по их разрешению.

ДОГОВОР о творческом сотрудничестве

Страница 1

из 2


2.3. Налаживать творческие связи с третьими лицами и информировать друг друга о результатах таких контактов.

3. Настоящий договор является предпосылкой для заключения, в случае, если стороны сочтут это необходимым, конкретных договоров (на проведение НИР, поставки, о совместной деятельности и т.п.).

4. Настоящий договор не налагает на подписавшие его стороны ни финансовых, ни правовых обязательств.

Заведующего кафедрой, профессора, д.м.н. Шилко Владимира Ивановича
от имени **Кафедры детских болезней лечебно-профилактического**
факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Главный врач Шукшина Лариса Анатольевна

от имени **МУ Дом ребенка № 1, г. Екатеринбург**

Подписи сторон



/Шилко В.И./



/Шукшина Л.А./

приложение №1

ДОГОВОР**о творческом сотрудничестве**

г. Екатеринбург

" 1 " сентября 2008г.**Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета****ГОУ ВПО УГМА Росздрава****в лице заведующего кафедрой, профессора,****д.м.н. Шилко Владимира Ивановича**действующего на основании **Устава**, с одной стороны, и**МУ Специализированный дом ребенка, г. Каменск-Уральский****в лице главного врача Невьянцевой Татьяны Ивановны**действующего на основании **Устава** с другой стороны, заключили настоящее соглашение о нижеследующем:

1. Стороны исходят из того, что совместное приложение их творческих усилий может ускорить решение следующих задач:

- изучению частоты, выраженности проявлений, клинического течения и последствий влияния внутриутробного воздействия алкоголя на детей, поступающих в социальные учреждения типа «Дом ребенка»;
- созданию и внедрению системы телемедицинской диагностики синдрома алкогольной фетопатии (САФ) в социальные учреждения типа «Дом ребенка»;
- разработке и внедрению системы мероприятий по клинико-педагогической реабилитации детей – воспитанников «Дома ребенка», имеющих САФ.

2. Для объединения этих усилий стороны договорились:

2.1. Обмениваться имеющимися в их распоряжении информационными материалами.

2.2. Не реже 1 раза в квартал проводить совещание (семинары, обсуждения) с привлечением заинтересованных лиц и организаций для обсуждения упомянутых задач и согласования совместных усилий по их разрешению.

2.3. Налаживать творческие связи с третьими лицами и информировать друг друга о результатах таких контактов.

3. Настоящий договор является предпосылкой для заключения, в случае, если стороны сочтут это необходимым, конкретных договоров (на проведение НИР, поставки, о совместной деятельности и т.п.).

4. Настоящий договор не налагает на подписавшие его стороны ни финансовых, ни правовых обязательств.

Заведующего кафедрой , профессора, д.м.н. Шилко Владимира Ивановича
от имени **Кафедры детских болезней лечебно-профилактического**
факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Главный врача Невьянцева Татьяна Ивановна

от имени **МУ Специализированный дом ребенка, г. Каменск-Уральский**

Подписи сторон



Шилко В.И./



Невьянцева Т.И./

ДОГОВОР

о творческом сотрудничестве

г. Екатеринбург

" 1 " сентября 2008г.

Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета**ГОУ ВПО УГМА Росздрава****в лице заведующего кафедрой, профессора,****д.м.н. Шилко Владимира Ивановича**

действующего на основании Устава, с одной стороны, и

МУ Дом ребенка № 6, г. Екатеринбург**в лице главного врача****Ефремова Алексея Викторовича**

действующего на основании Устава с другой стороны, заключили настоящее соглашение о нижеследующем:

1. Стороны исходят из того, что совместное приложение их творческих усилий может ускорить решение следующих задач:

- изучению частоты, выраженности проявлений, клинического течения и последствий влияния внутриутробного воздействия алкоголя на детей, поступающих в социальные учреждения типа «Дом ребенка»;
- созданию и внедрению системы телемедицинской диагностики синдрома алкогольной фетопатии (САФ) в социальные учреждения типа «Дом ребенка»;
- разработке и внедрению системы мероприятий по клинико-педагогической реабилитации детей – воспитанников «Дома ребенка», имеющих САФ.

2. Для объединения этих усилий стороны договорились:

2.1. Обмениваться имеющимися в их распоряжении информационными материалами.

2.2. Не реже 1 раза в квартал проводить совещание (семинары, обсуждения) с привлечением заинтересованных лиц и организаций для обсуждения упомянутых задач и согласования совместных усилий по их разрешению.

2.3. Налаживать творческие связи с третьими лицами и информировать друг друга о результатах таких контактов.

3. Настоящий договор является предпосылкой для заключения, в случае, если стороны сочтут это необходимым, конкретных договоров (на проведение НИР, поставки, о совместной деятельности и т.п.).

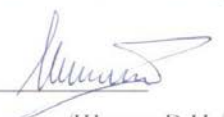
4. Настоящий договор не налагает на подписавшие его стороны ни финансовых, ни правовых обязательств.

Заведующего кафедрой, профессора, д.м.н. Шилко Владимира Ивановича
от имени **Кафедры детских болезней лечебно-профилактического**
факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Главный врач Ефремова Алексея Викторовича

от имени **МУ Дом ребенка № 6, г. Екатеринбург**

Подписи сторон


/Шилко В.И./



поисконному:


/Колесникова Е.У./

