

На правах рукописи

БУБНОВ АЛЕКСАНДР АРКАДЬЕВИЧ

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

14.01.08 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Шилко Владимир Иванович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович

Доктор медицинских наук, профессор

Сорогин Валентин Петрович

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «29» июня 2010 года в 10 часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу 620028 г.Екатеринбург, ул.Ключевская, д.17, с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «27» мая 2010 г.

Ученый секретарь
Совета по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Актуальность 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, даже при достаточном уровне оказания перинатальной помощи, дети не достигают возрастного уровня нервно-психического развития (Шниткова Е.В., и др., 2000; Кочерова О.Ю., 2005).

Отклонения физического и нервно-психического развития отмечается у детей, воспитывающихся в Домах ребенка (ДР). Практически все воспитанники домов ребенка (98%), несмотря на хорошее питание и медицинское обслуживание, отстают в развитии. У подавляющего большинства таких детей (74,1%) наблюдается комплексное отставание развития (Тонкова-Ямпольская Р.В., и др. 2000; Дьячкова М.Г., 2004; Воробьева Е.А., 2006).

В настоящее время во многих публикациях уделяется большое внимание изучению состояния здоровья детей с возможным воздействием гипоксико-ишемических причин на ЦНС в перинатальном периоде (Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. с соавт., 1999; Тонкова-Ямпольская Р.В., 2002), а также отклонения физического развития, вызванные этими факторами (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).

Однако в конце XX века произошло изменение структуры поражений нервной системы у воспитанников домов ребенка за счет повышения частоты токсического воздействия (Хацкель С.Б., 2004).

Следует отметить, что у детей ДР 82,3 % матерей имеют никотиновую зависимость, практически половина страдают алкоголизмом и наркоманией (47,3% и 49,3% соответственно), 81,6% женщин не наблюдались во время беременности врачом (Тиунова Е. Ю. 2008),.

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. Так в теоретическом и академическом плане хорошо известны 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 отечественном списке диагнозов, нет и апробированной, широко известной методики определения ФАС.

Представленные в зарубежной медицинской периодике диагностические подходы также имеют различия, а их специфичность дискутируется. В этом

контексте нелишне упомянуть такие диагностические системы, как: «Вашингтонские критерии ФАСН» (University of Washington, 2004), «Руководящие принципы ЦКЗ» (CDC, 2007), «Критерии института медицины США» (IOM criteria FASD, 2005), «Канадские руководящие принципы» (Canadian guidelines for diagnosis, 2005). Они используются, главным образом, в англоязычных странах. 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 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. Необходима кооперация узких специалистов, с ранним и адекватным диагнозу медико – педагогическим комплексным подходом к ведению этих пациентов (ВМА, 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.

Положения, 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 исследования 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Участники исследования

Научное исследование носит клинический характер и состоит из 3 разделов: 1-го, ретроспективного и 2-го и 3-го, проспективного (сравнения с контролем). Исследование проводилось в период с 2005 по 2009 год. Общая количество детей-воспитанников ДР составила 445 детей, в возрасте от 2 месяцев до 4 лет. Кроме того, в общий массив исследования, как контроль, вошли 326 детей ДООУ г. Екатеринбурга, в возрасте от 1,5 до 6 лет и 42 человека, ученики 4-го класса СОУ г. Екатеринбурга, возраст – 11 лет.

Методы и инструменты

С целью более точного документирования морфологических особенностей ребенка, одновременно с непосредственным измерением и шкальной оценкой лица, осуществлялась цифровая фотография лица в 2-х позициях, в соответствии с требованием (Astley SJ. 2004). Проведена фотограмметрическая оценка показателей. (Рис.1) Метрические показатели и размеры оценивались в соответствии с популяционными показателями (цит. по Handbook of Physical Measurements, Second Edition, 2007).

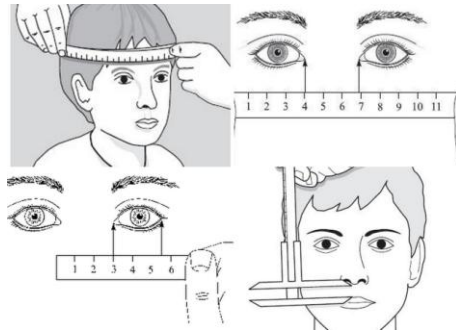


Рис. 1. Техника краниофациальных измерений

Ранговую оценку (шкала Ликерта) проводили на основании морфологических (рис. 2) стандартных шкал (Astley SJ, Clarren SK, 1997). Данные основных антропометрических измерений обрабатывались при помощи программы «WHO Anthro» (version 3, April 2009) для ПК на основании свободного лицензионного соглашения (WHO Software License). Были использованы таблицы «WHO Child Growth Standards» с разрешенной адаптацией показателей в соответствии с приказом МЗ РФ № 151 от 07.05.1998.



Рис. 2. Оценка выраженности желобка ВГ и ее ширины

Лабораторные исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральской Государственной медицинской академии (заведующий – д.м.н., проф. Базарный В.В.) Для определения TGF- β 1 использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Bender MedSystems, Австрия). Учет результатов производился с использованием фотометра STAT FAX.

Для оценки психомоторного развития детей использовался Денверский II скрининг-тест (Frankenburg WK. 1992).

ЭЭГ исследования выполнялись в период бодрствования или во время дневного сна при помощи компьютерного электроэнцефалографа «NICOLET Bravo» (США).

Исследование постоянного потенциала (омега – потенциала) головного мозга проводилось по методу В.А. Илюхиной (Бехтерева Н.П., Илюхина В.А., 1986, 1989; Фокин В.Ф. 1996, 2001, 2003).

Измерение температуры тела проводилось в течении суток, с интервалом 3 часа, ректально, электронными термометрами (AND A@D MEDICAL, DT-625), шкала по Цельсию, интервал 0,1 градуса.

Скрининговое сурдологическое обследование детей проведено методом регистрации отоакустической эмиссии. Использована система «AccuScreen» фирмы Madsen филиала компании GN Otometrics (Дания).

Офтальмологический осмотр осуществлен врачом –специалистом, по стандартному протоколу.

Результаты исследования и их обсуждение

Воспитанники Домов ребенка отличаются от общей детской популяции высокой частотой соматической, неврологической и психической заболеваемости. Большие затруднения 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. Первичная диагностика исходит из сочетания характерных фенотипических особенностей (стигм). Фенотипические характеристики синдрома подтверждаются специфическими биомаркерами при анализе кариотипа ребенка.

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 или основана на стандартном шкалировании выраженности признака.

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 биометрических показателей у 445 воспитанников ДР при рождении выявлено, что 49% имели снижение массы $\leq 10\%$ перцентили, 48% - снижение длины, 45% - размера окружности головы и 46,5% - снижение окружности грудной клетки. При этом 84% окружность головы была равна или превышала окружность грудной клетки. При сопоставлении данных у 172 воспитанников ДР эти артефакты были совмещены по диагностическим критериям (Н.П. Шабалов, 1997), что дает возможность определить этих детей, как симметричную, пропорциональную ЗВУР («symmetric, proportionate IUGR»). Таким образом у 41,6 % от всей обследованной когорты детей, поступающий на воспитание в ДР имеет неблагоприятное течение внутриутробного периода, выраженное задержкой внутриутробного развития. Как известно, одним из этиологически факторов « симметричной ЗВУР» может быть воздействие этилового алкоголя на плод во время беременности. (Olds, Sally, et al.2004). При обследовании исключены дети, имеющие в анамнезе гипоксико-ишемические состояния, длительную интубацию и управляемое дыхание.

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 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, рис 3).

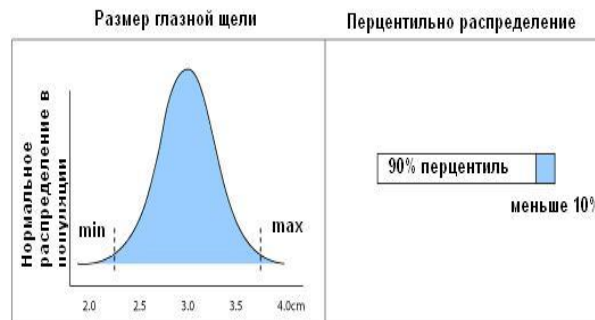


Рис. 3. Критерии включения альтернативного признака РГЩ

По ранговой оценке степени выраженности желобка верхней губы и ее ширины (все ≤ 4 и 5 ранга, рис 4). Отклонения от нормальных показателей развития фенотипа указывало на наличие внутриутробного тератогенного фактора. Они 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.

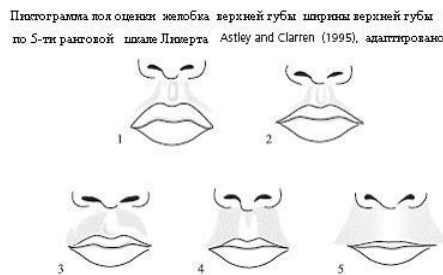


Рис. 4. Пиктограмма для оценки желобка верхней губы

В сочетании с характерным фенотипом (низкая ранговая оценка выраженности элементов средней части лица и узкой глазной щелью). Эти данные позволила провести сопоставления с диагностической схемой фетального алкогольного воздействия Института медицины (ИОМ), Ноуме HE, et al, 2005). В соответствии с критериями, 1-я группа имеет все для клинического диагноза внутриутробного алкогольного поражения: « фетальный алкогольный синдром» (Q 0.86 по МКБ 10), в том числе документированные записи о наличии алкоголизации матери во время беременности. Таким образом, морфобиометрически подтвержденные «малые аномалии развития», согласно синдрому, дают возможность поставить диагноз внутриутробного воздействия алкоголя на ребенка (рис. 5). В итоге I и II этапа исследования получена локальная картина распределения фетального алкогольного спектра нарушений среди детей-воспитанников Дома ребенка установлен для 15% обследованных, категория чФАС выявлена у 24,7% детей.

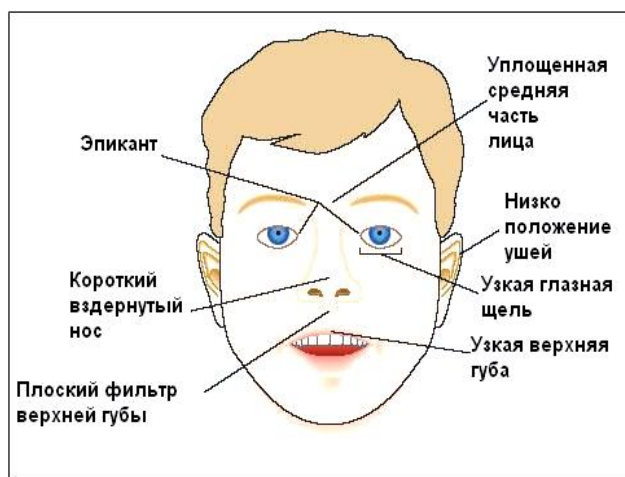


Рис. 5. Краниофациальные признаки ФАС

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.

Для уточнения специфичности и чувствительности используемых диагностических критериев, основанных на альтернативных данных биометрических измерений, 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). 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 можно заключить, что в общей популяции детей г. Екатеринбурга, посещающих ДОУ, количество детей, имеющих НФАС может составить 18-19/1000, что резко отличается от данных, полученных К. Уорреном с соавт. по России (Warren KR et al: 2001) и вполне сопоставимо с вариациями этих значений по другим странам (May PA et al: 2001, 2007).

Отсутствие характерных фенотипических отклонений у школьников можно объяснить тем, что они с возрастом уменьшаются или даже исчезают к периоду полового созревания (Astley SJ, Clarren SK, 1996). Поэтому точный и ранний диагноз эмбрионального алкоголя синдром важен для предотвращения вторичных нарушений.

По итогам скринингового этапа исследования было сделано клинико-эпидемиологическое заключение о возможном применении методов морфометрии для выделения диагностических критериев возможных синдромов, формирующихся при внутриутробном неблагополучии эмбриона и плода. 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, показано, что избранный метод является достаточно валидным и специфичным по отношению к диагностике фетального алкогольного синдрома и связанным с ним состояний. Анализ данных по выделенным группам (ФАС, чФАС) указывает на признаки внутриутробного воздействия алкоголя. Одним из основных критериев оценки состояния здоровья детей является их физическое развитие. 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. Прослеженное нами отставание в массе и росте, уменьшенная окружность головы от рождения до 3 летнего возраста (рис. 6,7,8) Наши предварительные данные позволяют сказать, что внутриутробный алкоголь имеет тератогенный эффект, как морфологические данные, так и функциональные показатели, в частности, связанные с общим соматическим ростом и развитием.

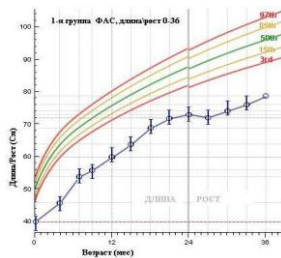


Рис. 6. Динамика изменения массы тела у детей с ФАС

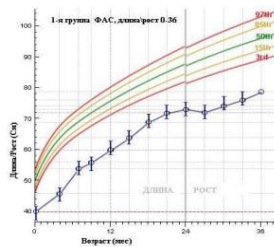


Рис. 7. Динамика изменения длины/роста у детей с ФАС

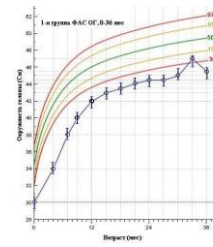


Рис. 8. Динамика изменения окружности головы у детей с ФАС

При анализе основных антропометрических показателей в выделенных группах показано, что они сформированы плотно, в большей части признаков имеют статистически достоверные различия и особенности.

С целью уточнения механизмов нарушения внутриутробного роста и развития нами, в продолжение экспериментальной работы было проведено определение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТГФ $\beta 1$, ТФР $\beta 1$) в сыворотке крови у детей 1-й группы (ФАС, $n = 11$, опыт) (рис. 9) в сравнении с 3-й группой (неФАС, $n = 32$, контроль).

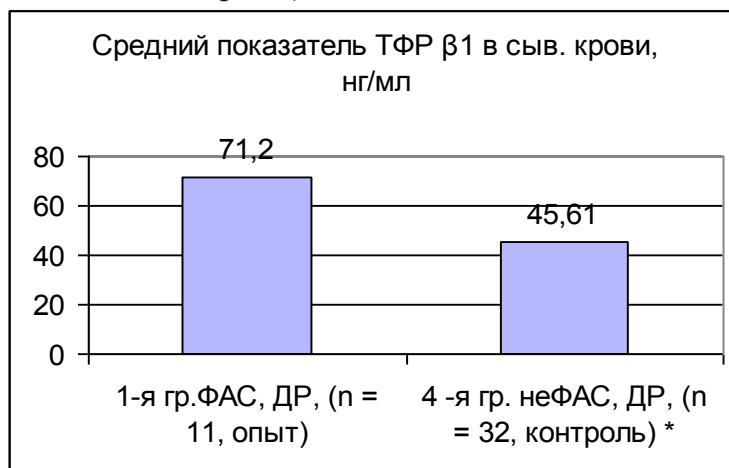


Рис. 9. Средний показатель ТФР $\beta 1$ в сыворотке крови нг/мл

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. Недостаточные темпы роста и развития детей в группах, подверженных внутриутробному воздействию алкоголя, в сравнении с общепопуляционными показателями детей –воспитанников Дома ребенка, 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 связана и выявленная тенденцию повышения показателей факторов роста ТФР $\beta 1$ в сыворотке крови, который не оказывает влияния на растущие ткани при недостатке рецепторного аппарата. Изучение вопросов функциональной тератологии этилового алкоголя является перспективным, как с научной, так и с клинической точки зрения.

При проведении оценки общего психомоторного развития у 124 детей в ДР с использованием Денверского-II теста 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 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 статистических различий между этими группами нет ($p > 0,05$). Это согласуется с литературными данные, где у детей - воспитанников Дома ребенка, несмотря на хорошее питание и медицинское обслуживание в 98% случаев отстают в нервно-психическом развитии (Филькина О.М., Воробьева Е.А., 2006).

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

Одним из преимуществ ЭЭГ является и то, что в ее рисунке и топографии отражаются процессы созревания центральной нервной системы. Считается, что темп возрастных изменений ЭЭГ генетически детерминирован (Гавриш Н. В., 1984).

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. Прежде всего, необходимо отметить, что у детей – воспитанников Дома ребенка (N= 81) только у 9 (11,1%) ЭЭГ была в пределах нормы.

Дети – воспитанники ДР в 90% имеют отклонения по результатам ЭЭГ исследования. При этом в выделенных группах ФАС и чФАС характерны выраженные и умеренно выраженные диффузные изменения ЭЭГ с признаками нарушения межполушарного синергизма, проявлениями рассогласованности биоэлектрической активности полушарий и ирритации таламических структур.

Признаки снижения функциональной лабильности головного мозга и задержки возрастной феноменализации, без наличия очаговых явлений, что подтверждено мнением других авторов (Легонькова С.В., Пальчик А.Б., 2008)

Настоящее исследование показало, что ЭЭГ может быть использована для углубленной оценки степени поражения головного мозга при СФАН у детей, так и с целью дифференциальной диагностики ФАС и не ФАС.

Уровень постоянных потенциалов (УПП) головного мозга это устойчивая разность потенциалов милливольтного диапазона, коррелирует с показателями энергетического обмена и является суммарным результатом электрических потенциалов, возникающих при взаимодействии нейронов с глиальными клетками (Илюхина В.А., и др. 1997). У 69 детей в ДР проведено измерение УПП по стандартной методике. 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 ($p > 0,05$), но гр.неФАС, $n=32$ (контроль), УПП= $27,1 \pm 1,9$ значительно отличима ($p \leq 0,001$), что указывает на общее снижение обменно-энергетических процессов мозга у детей с внутриутробным алкогольным воздействием.

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 ($p > 0,05$), 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.

Морфофункциональная 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.

При стандартном офтальмологическом обследовании 13 детей (26 глаза) – воспитанников дома ребенка с ФАС (1-я гр.) и 23 ребенка 2-й группы с чФАС (46 глаза), 3-ю группу-контрольную составили 53 неФАС (106 глаз). 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 отмечен у 2 детей с ФАС и у 3 с чФАС соответственно, что значимо ($p \leq 0,05$) отличается от контрольного 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 почти в 4 раза чаще (26%), чем у контрольной группы не-

ФАС (6%).

У детей с ФАС и чФАС обнаружена высокая частота функциональных отклонений и патологии органов зрения, как части головного мозга. Это служит еще одним основанием для подтверждения влияния внутриутробного алкоголя на плод и в частности -функциональный тератогенный эффект на ЦНС, что подтверждается и другими исследованиями. 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 (Hinzpeter E. et al., 1992; Stromland K., Pinazo-Duran M.D., 2002).

При определении состояния слуха скрининговым методом отоакустической эмиссии у детей с ФАС и чФАС 43% не прошли диагностический тест 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.

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. Получены данные о наличии циркадного цикла в спектре показателей температуры. Он составил $23 \text{ ч.} \pm 1,15 \text{ часа}$. Особенностью первых 2-х групп был полученный низкий уровень амплитуды ритма ФАС и ЧФАС - $0,2 \pm 0,1 \text{ } ^\circ \text{C}$, по сравнению с контрольной неФАС - $0,5 \pm 0,2 \text{ } ^\circ \text{C}$ ($p < 0,05$). Для уточнения особенностей амплитуды циркадного ритма по группам обнаружено, что величина показателя амплитуды в группе детей с ФАС $= 0,1 \pm 0,1 \text{ } ^\circ \text{C}$ в гр. чФАС $= 0,2 \pm 0,2 \text{ } ^\circ \text{C}$, что значительно ниже, чем в группе неФАС $= 0,6 \pm 0,3 \text{ } ^\circ \text{C}$ ($P < 0,05$). Различия по величине амплитуды циркадного ритма температуры тела между контрольной (неФАС) и опытной группой (ФАС), указывают на наличие нарушения нейроэндокринной системы у последних и, как следствие, на формирование показателей циркадных ритмов адаптации.

Таким образом, фетальный алкогольный синдром, как клинический диагноз ($Q 0.86$ по МКБ 10) и его частичных проявления (чФАС) у детей в форме различного рода морфо-функциональных отклонений, наряду с характерными фенотипическими признаками, вызванными таратогенным воздействием внутриутробного алкоголя, как мы выяснили, имеет характерные особенности, обусловленные функциональным тератогенезом. Отставание психофизического развития, нарушения со стороны ЦНС - по показателям Денвер- II скрининг теста, особенности ЭЭГ, УПП, нарушения перцептивного аппарата - слух и зрение, особенности нейроэндокринных взаимоотношений при регистрации циркадного ритма температуры тела обуславливают вторичным нарушениям адаптации, поведения и обучения этих детей. В тоже время, эти данные подтверждают диагностическую адекватность применения выбранных критериев для выявления состояний, связанных с последствиями внутриутробного воздейст-

вия алкоголя и их последствиями.

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 эндофенотипа) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Антропометрические и краниофациальные знаки пренатального воздействия алкоголя на ребенка / Ж.Л. Малахова, Бубнов А.А, Ефремов А.И.// Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии». -Уфа,2007 - С. 168-171.
2. **Оценка фенотипических и психолого-педагогических характеристик детей в контексте последствий алкогольных эффектов плода./ Малахова Ж.Л., Бубнов А.А. Ефремов А.И.// Уральский медицинский журнал – 2008 - № 5 (45)- С. 67-69.**
3. **Фетальный алкогольный синдром (литературный обзор) / Шилко В.И, Малахова Ж.Л., Бубнов А.А // Нижегородский медицинский журнал- 2008- № 2(выпуск 1) –С. 94-101.**
4. Фетальный алкогольный спектр нарушений/ Шилко В.И, Малахова Ж.Л., Бубнов А.А//Вестник УГМА - Екатеринбург, 2008 - вып.16- С. 20-24.
5. Диагностические подходы к выявлению синдрома алкогольного спектра нарушений у детей раннего возраста./ Шилко В.И, Малахова Ж.Л., Бубнов А.А, Галимшина Г.В.//Материалы VII российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» - М, 2008 – С. 126
6. **Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка./ Шилко В.И, Малахова Ж.Л., Бубнов А.А. Сергеева Л.М.// Наркология- 2008 -№ 11 - С.32-36**
7. **Клинико-экспериментальные сопоставления при фетальном алкогольном синдроме / Шилко В.И., Малахова Ж.Л.,Исайкин А.И , Бубнов А.А Женыспаев К.С.//Уральский медицинский журнал- 2009- № 7(61)- С. 28-32**
8. Циркадный ритм температуры тела у детей с фетальным алкогольным синдромом./ Бубнов А.А// Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии». -Уфа,2009 - С. 168-171

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ФАС	- фетальный алкогольный синдром
чФАС	- фетальный алкогольный синдром частичный
неФАС	- фетальный алкогольный синдром не установлен
ЦНС	- центральная нервная система
НФАС	- нарушения фетального алкогольного синдрома
СФАН	- спектр фетальных алкогольных нарушений
ЭЭГ	- электроэнцефалография
УПП	- уровень постоянного потенциала мозга
ДР	- Дом ребенка
МАР	- малые аномалии развития
МКБ 10	- Международная классификация болезней.
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития
СЗВУР	- симметричная ЗВУР
TGF-β1	- трансформирующий фактор роста
Денвер-II	- скрининговый тест оценки развития ребенка

Бубнов Александр Аркадьевич

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

14.01.08 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению Профильной комиссии ГОУВПО УГМА
Росздрава от 11 мая 2010 г.