



Исследования фетального алкогольного синдрома у детей в России (собственный опыт)

А.Б.Пальчик, С.В.Легонькова*, Г.И.Софронова*#*

**кафедра психоневрологии ФПП и ПК СПбГПМА,*

#Национальный Центр Медицины Республики Саха (Якутия)

Определение

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) или алкогольный синдром плода (Q86.0)

представляет сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся ante- или постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, характерными лицевыми дисморфиями, которые встречаются у младенцев, родившихся от женщин, употребляющих алкоголь во время беременности

CDC, 2004.

Определение

Нарушения фетального алкогольного спектра (FASD) – термин, описывающий диапазон последствий, которые могут случиться у индивидуума, мать которого употребляла алкоголь в течение беременности. Эти последствия могут включать физические, умственные, поведенческие нарушения, и/или нарушения в обучении с возможными пожизненными последствиями.

CDC, 2004.

Актуальность

- распространенность ФАС составляет от 0,2 до 2,0 на 1000 живорожденных (May P.A. и соавт., 2001).
- распространенность нарушений фетального алкогольного спектра достигает 10 на 1000 живорожденных (May P.A. и соавт., 2001).

Актуальность

- У 80-88% детей, родившихся с признаками ФАС, наблюдаются нарушения развития центральной нервной системы.

Скакун Н. П. и соавт., 1985; Мастюкова Е. М., 1987; Гармашева Н. Л. и соавт., 1988; Кузнецов В. К и соавт., 1988; Ticha R. и соавт., 1983; Coles C. D. и соавт., 1984.

- ФАС – наиболее распознаваемая и предотвращаемая причина умственной отсталости в мире, которая встречается с частотой 17 на 1000 живорожденных детей.

Abel E.L. и соавт., 1987; Pulsifer M.V., 1996.

Отечественный опыт изучения ФАС

- Несмотря на то, что пионерами изучения ФАС явились французские и американские исследователями, в России в течении многих лет проводились разнообразное экспериментальное и клиническое изучение влияния употребления алкоголя матери на плод и младенца.
- Бадалян Л. О. и соавт, 1986; Вегхейн П.В. и соавт., 1981
Гармашева Н. Л. и соавт., 1988; Жигунова Г.В., 1988; Зейтц Р. И. и соавт., 1987; Казакова П. Б. и соавт., 1987; Кирющенко А. П., 1986; Киселева Л.Г., 2001; Х.В. Коновалов и соавт. , 1996; Кузнецов В. К.и соавт., 1988; Куниковская Л. С., 1980; Мастюкова Е. М., 1987; Пашенков С. з., 1980; Положенкова Л. А и соавт., 1987; Скакун Н. П. и соавт., 1985 ; Смольникова Н. М и соавт., 1982; Черствой Е. Д. и соавт., 1991

I этап исследований

Изучение возрастных особенностей
клинических и
электроэнцефалографических
показателей у детей раннего возраста с
фетальным алкогольным синдромом

Объект исследования

Обследовано 111 детей с ФАС,
от 34 недель постменструального возраста до 7
лет,
из них 62 мальчика и 49 девочек

Объект исследования

В соответствии с возрастом, дети были разделены на 3 группы:

- 1-я группа – 17 новорожденных детей (возраст от 34 до 40 недель гестации),
- 2-я группа – 52 ребенка (возраст от 1-го месяца до 3-х лет включительно),
- 3-я группа - 42 ребенка (возраст от 3-х до 7-ми лет включительно).

Методы исследования

- Оценка клинических данных по 4-балльной кодовой системе диагностики Университета штата Вашингтон.

4-балльная кодовая система диагностики ФАС Университета штата Вашингтон

выра- женный	выра- женный	опреде- ленно	(4)					(4)	высокий риск
умерен- ный	умерен- ный	Возмож- но	(3)					(3)	Умерен- ный риск
незначи- тельный	незначи- тельный	Вероят- но	(2)					(2)	нет данных
отсутст- вует	отсутст- вует	мало вероят-но	(1)					(1)	риск отсутст- вует
Дефицит роста/ веса	Характер- ные особен- ности лица	Пораже- ние голов- ного мозга		Рост	Лицо	Мозг	Алко- голь		алкоголь во время беремен- ности

4-балльная кодовая система диагностики ФАС Университета штата Вашингтон

Ребенок М., 15д.ж. (37/38 нед. ПМВ),

диагноз: ФАС. Непрогрессирующая энцефалопатия, вызванная воздействием алкоголя

выраженный	выраженный	определенно	(4)			4	4	(4)	высокий риск
умеренный	умеренный	возможно	(3)					(3)	умеренный риск
незначительный	незначительный	вероятно	(2)		2			(2)	нет данных
отсутствует	отсутствует	мало вероятно	(1)	1				(1)	риск отсутствует
Дефицит роста/ веса	Характерные особенности и лица	Поражение головного мозга		Рост	Лицо	Мозг	Алкоголь		алкоголь во время беременности

*Диагностические коды в пределах каждой
диагностической категории
(S.J.Astley et al., 1999)*

Категория, нозологическая форма и
диагностический код

А. Фетальный алкогольный синдром (известно об
употреблении алкоголя во время беременности)

2433 3433 4433

2434 3434 4434

2443 3443 4443

2444 3444 4444

В. Фетальный алкогольный синдром (данные об употреблении
алкоголя отсутствуют)

2432 3432 4432

2442 3442 4442

*Диагностические коды в пределах
каждой диагностической категории
(S.J.Astley et al., 1999)*

С. Парциальный фетальный алкогольный синдром
(известно об употреблении алкоголя во время
беременности)

1333 1433 2333 3333 4333

1334 1434 2334 3334 4334

1343 1443 2343 3343 4343

1344 1444 3344 3344 4344

*Диагностические коды в пределах каждой
диагностической категории
(S.Astley et al. 1999)*

D. Фенокопия фетального алкогольного синдрома (данные
об употреблении алкоголя отсутствуют)

343¹ 434¹ 444¹

344¹ 443¹

Диагностические коды в пределах каждой диагностической категории (S.Astley et al. 1999)

Е. Нарушение развития нервной системы, вызванное воздействием алкоголя

3133	3233	4133	4233
3134	3234	4134	4234
3143	3243	4143	4243
3144	3244	4144	4244

Г. Не прогрессирующая энцефалопатия, вызванная воздействием алкоголя

1133	1233	2133	2233
1134	1234	2134	2234
1143	1243	2143	2243
1144	1244	2144	2244

Диагностические коды в пределах каждой диагностической категории

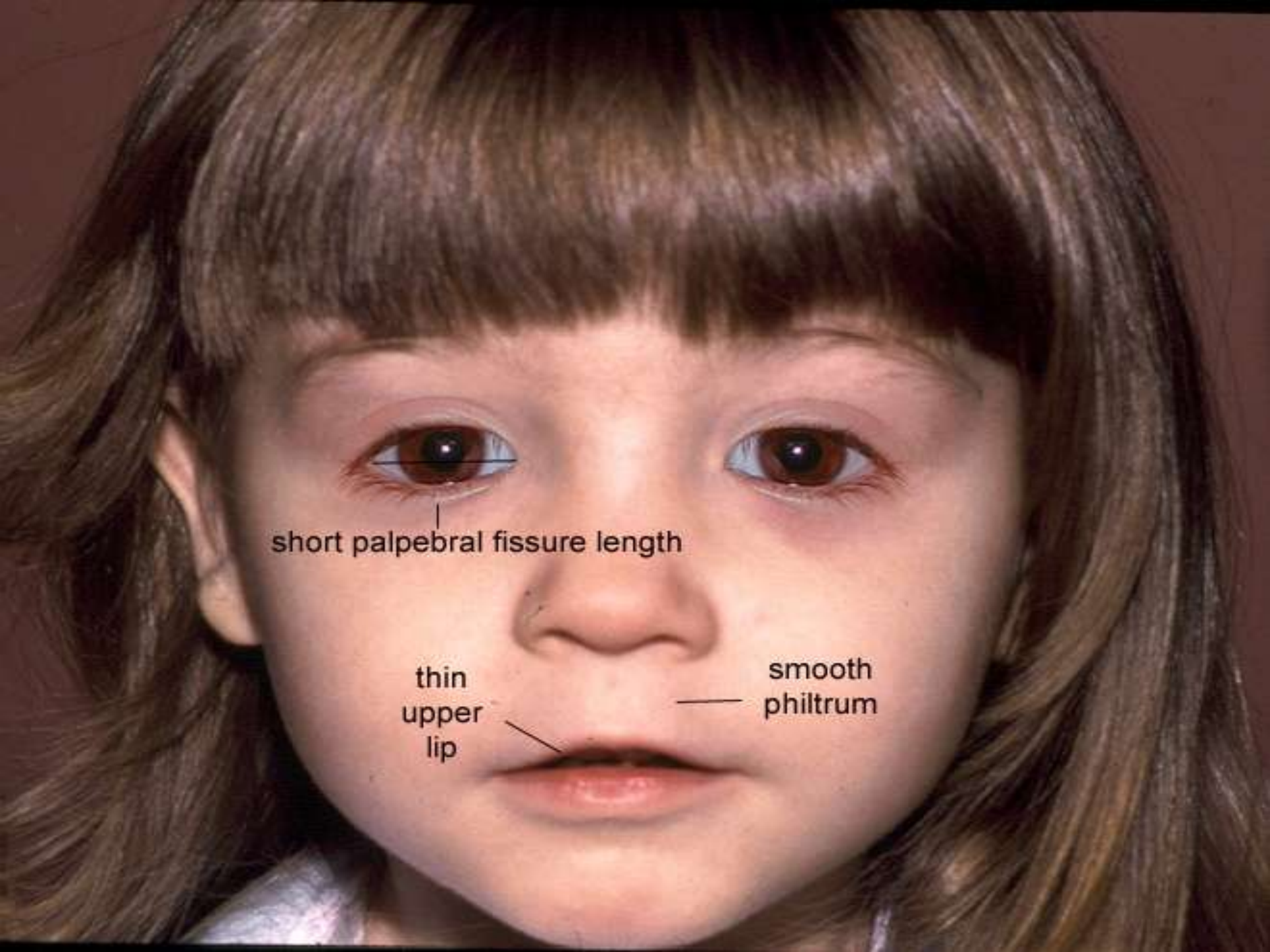
(S.J.Astley et al., 1999)

G. Нарушение развития нервной системы, вызванное воздействием алкоголя

1323	2323	3123	3323	4123	4323
1324	2324	3124	3324	4124	4324
1423	2423	3223	3423	4223	4423
1424	2424	3224	3424	4224	4424

H. Нарушение развития нервной системы, вызванное воздействием алкоголя

1123	1223	2123	2223
1124	1224	2124	2224



short palpebral fissure length

thin
upper
lip

smooth
philtrum

Методы исследования

- Рутинный соматоневрологический осмотр.
- Плановый осмотр психиатра.
- Оценка состояния нервной системы новорожденных по Шкале L.M.S.Dubowitz (1999) и Профилю угнетения – раздражения (А.Б.Пальчик,1995).
- Оценка психомоторного развития детей по Шкале Л.Т.Журба и соавт. (1981), моторному и коэффициенту развития (MQ и DQ).

Методы исследования

- Электроэнцефалографическое обследование детей по стандартной методике на 19-канальном электроэнцефалографе «Мицар-ЭЭГ-201».

Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., 2006

- Ультразвуковое исследование головного мозга по стандартной методике.

Ватолин К.В., 1995

Методы исследования

- **Статистические методы:**
 1. корреляционный анализ по Spearman.
 2. метод главных компонент.
 3. сравнение частот встречаемости исследуемого показателя в экспериментальной группе с помощью анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 .

Эпидемиология

По собственным данным, в условиях обсервационного родильного дома частота диагностирования ФАС составляет

2003 2.7: 1000 живорожденных

2004 1.17

2005 3.62

2006 2.25

2007 2.38

2008 2.4

2009 0.79

2010 1.22

Пальчик А.Б. и соавт., 2010

Эпидемиология

В специализированном неонатологическом стационаре грудные дети с ФАС составили в

2005 году 3.5⁰%

2006 – 1.2⁰%

2007 – 1.0⁰%

2008 – 0.6⁰%

2009 – 0.3⁰%

2010 – 0.29⁰%

2011 - 0.42⁰%

Эпидемиология

Динамика заболеваемости в домах ребенка
г. Санкт-Петербурга

2000 – 9.3%

2001 – 8.7%

2002 – 9.0%

2003 – 7.0%

2004 – 7.3%

2005 – 6.7%

2006 – 6.5%

2007 – 8.9%

2008 – 4.6%

2009 – 6.2%

2010 – 7.0%

Пальчик А.Б. и соавт., 2010

Эпидемиология

Динамика заболеваемости ФАС и НФАС в
специализированных детских домах
г.Санкт-Петербурга

2006 – 46.5%

2007 – 44.6%

2008 – 42.7%

2009 – 68.0%

Легонькова С.В., 2010

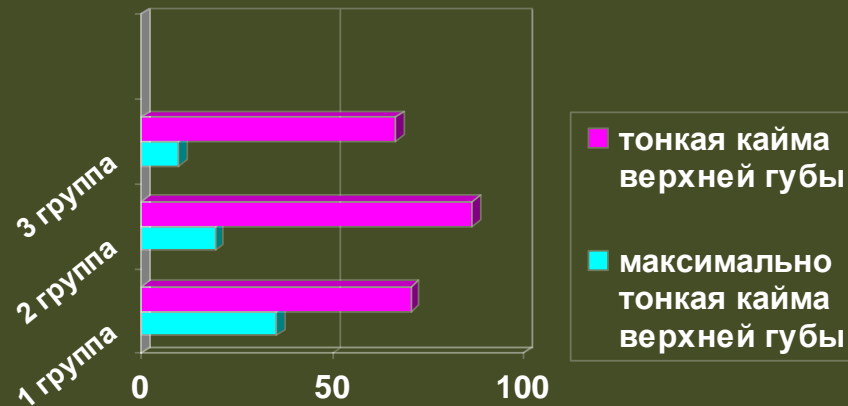
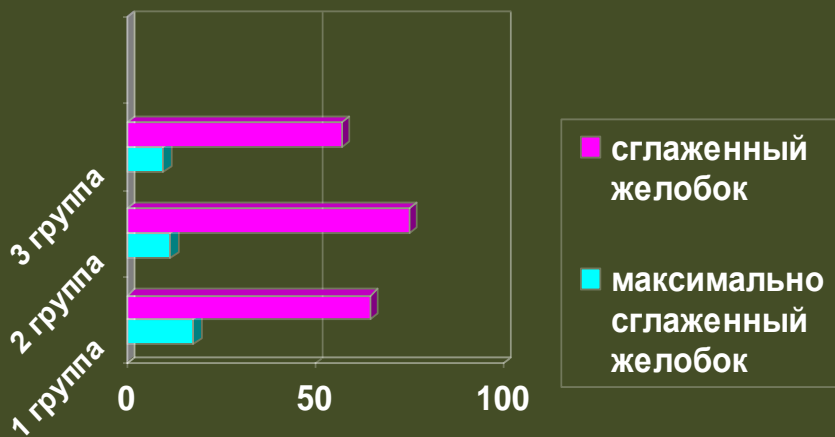
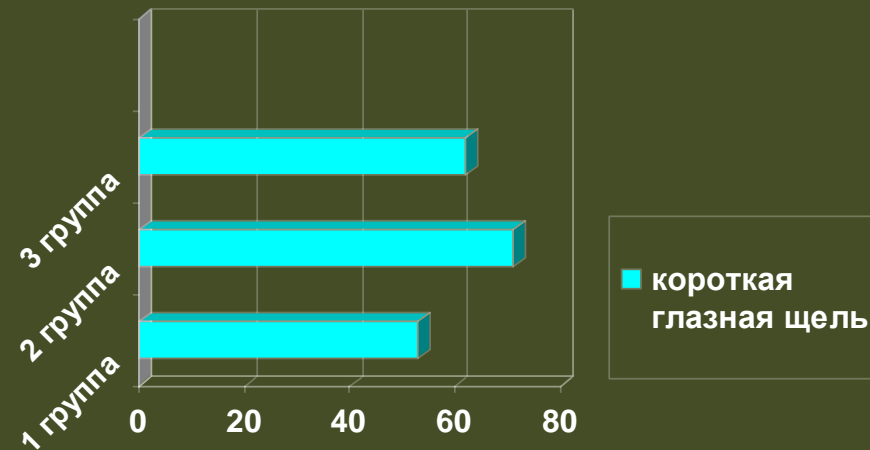
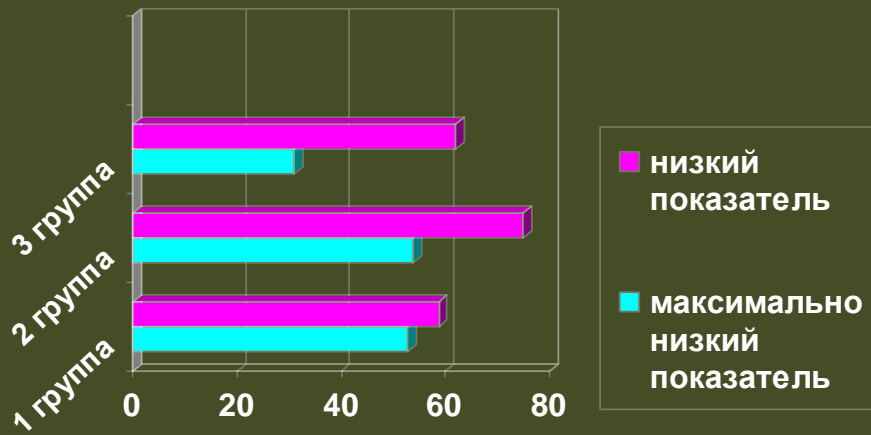
Антропометрические данные при рождении

	Показатель	число детей (n=92)
Антропометрические показатели при рождении	Низкий (3 балла и 4 балла)	20 (21,7%)
	Максимально низкий (4 балла)	15 (16,3%)
Длина при рождении	< 10-ти центилей	34 (36,9%)
	< 3-х центилей	19 (20,6%)
Масса при рождении	< 10-ти центилей	42 (45,6%)
	< 3-х центилей	17 (18,4%)

Антропометрические данные при обследовании

	Показатель	всего (n=94)	2 группа (n=52)	3 группа (n=42)
Антропометрический показатель	Низкий (3 и 4 балла)	46 (48,9%)	32 (61,5%)	14 (33,3%)
	Максимально низкий (4 балла)	35 (37,2%)	25 (48%)	10 (23,8%)
Длина тела	< 10-ти центилей	61 (64,8%)	36 (69,2%)	25 (59,5%)
	<3-х центилей	43 (45,7%)	29 (55,7%)	14 (33,3%)
Масса тела	< 10-ти центилей	59 (62,7%)	39 (75%)	20 (47,6%)
	< 3-х центилей	49 (52,1%)	35 (67,3%)	14 (33,3%)

Лицевые дисморфии



Микроцефалия



Неврологические нарушения по 4-балльная кодовая система диагностики ФАС



Неврологические нарушения

- по Профилю угнетения-раздражения - у 2 детей отмечалось легкое угнетение нервной системы, у 15 – баланс процессов угнетения и раздражения;
- по шкале L.M.S.Dubowitz – у 17 детей выявлено нарушение мышечного тонуса, у 5 - изменения рефлексов новорожденных.

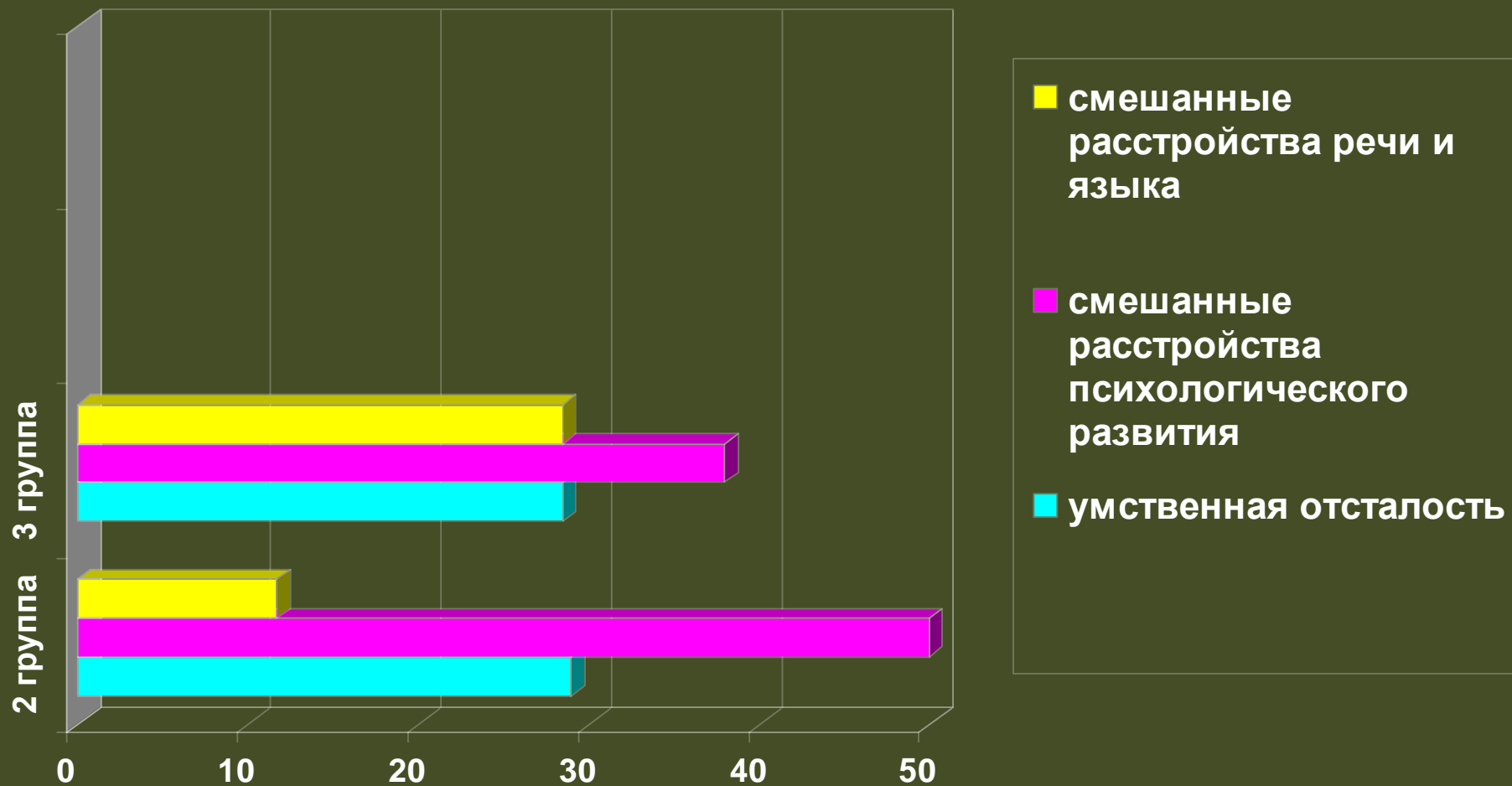
Неврологические нарушения

	Всего (n=94)	II группа (n=52)	III группа (n=42)
Очаговая симптоматика	41(43,6%)	26(50%)	15(35,7%)
Грубая задержка психомоторного развития	9(9,5%)	8(15,3%)	1(2,3%)
Микроцефалия без др. неврологических проявлений	4(4,2%)	4(7,6%)	0

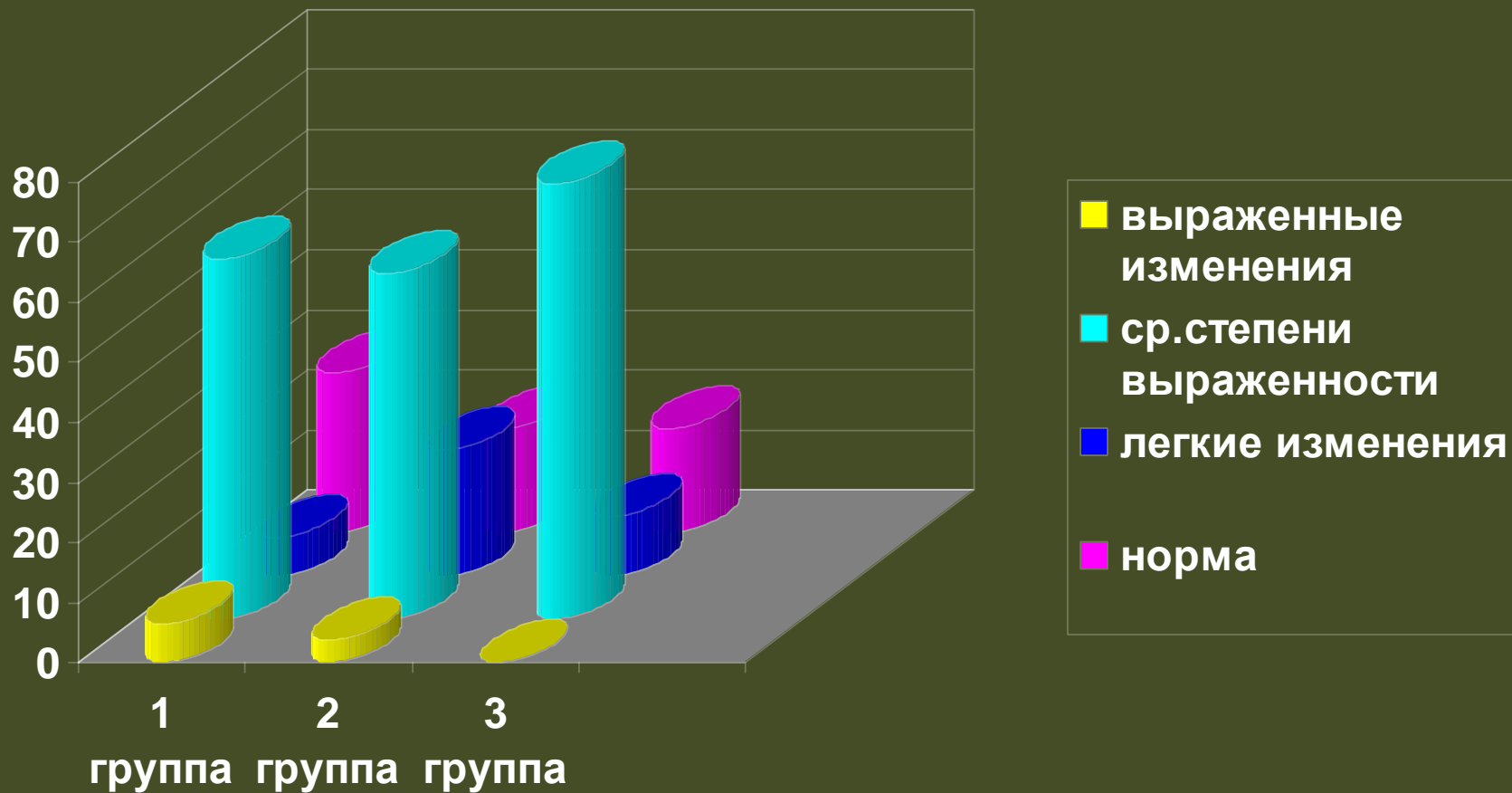
Неврологические нарушения

- у 2-х детей установлен диагноз симптоматическая эпилепсия, потребовавший противоэпилептической терапии,
- у 3-х – отмечались фебрильные судороги в анамнезе,
- 2 детей имели аффективно-респираторные приступы.

Психопатологические нарушения



Изменения на ЭЭГ



Особенности ЭЭГ у детей с ФАС



- асимметричность
- незрелость
- периодическая локальная медленноволновая активность
- патологическая пароксизмальная активность
- эпилептиформная активность
- мультифокальные острые волны

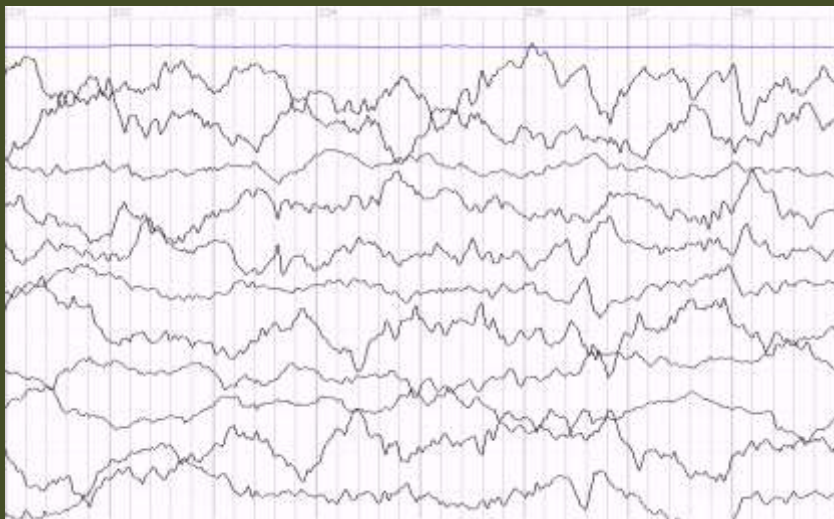
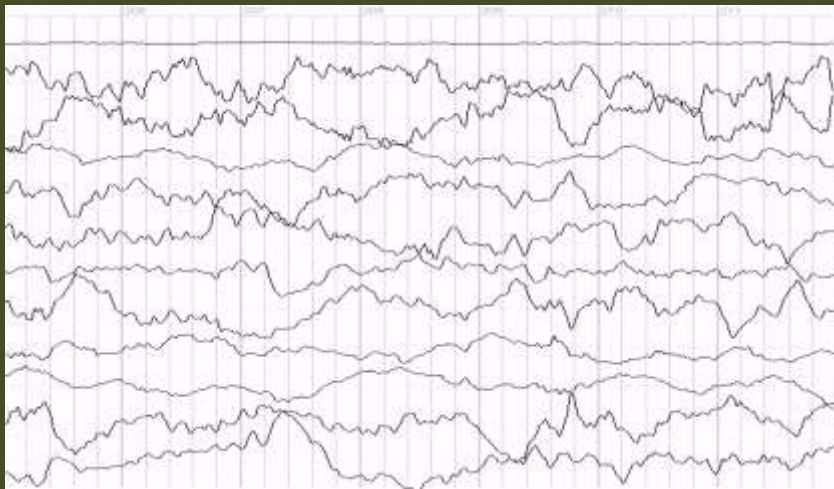
Патологическая медленноволновая активность на ЭЭГ

	2 группа (n=52)	3 группа (n=40)
Передние отделы	4	11
Височные отделы	2	0
Задние отделы	3	3
В левом полушарии	9	3
В правом полушарии	5	3
FIRDA (периодическая ритмическая высокоамплитудная лобная дельта активность)	3	1
OIRDA (периодическая ритмическая высокоамплитудная затылочная дельта активность)	6	6

Ребенок М., 15 д.ж. (37/38 нед. ПМВ),

*Диагноз: Непрогрессирующая энцефалопатия, вызванная воздействием
алкоголя*

*ЭЭГ: межполушарная асимметрия и асинхрония вспышек «альтернирующей
кривой»*



Антропометрические данные:

рост 46см (4ц.кор.),

вес 2,2кг (3ц.кор.),

окружность головы 33,5см (3ц.кор.);

Лицевые дисморфии:

длина глазной щели 16мм (=2СО),

носогубный желобок - (4),

толщина верхней губы - (3);

Неврологические отклонения:

агенезия мозолистого тела ;

Употребление алкоголя матерью: (4).

Диагностический код:1244

Ребенок К., 2 года 7 мес.

Диагноз: непрогрессирующая энцефалопатия, вызванная воздействием алкоголя

ЭЭГ: периодическая ритмическая высокоамплитудная тета-дельта активность в затылочных отделах



Антропометрические данные:

рост 85,5см (2ц.кор.),

вес 14,5кг (4ц.кор.),

**окружность головы 50,5см
(4ц.кор.);**

Лицевые дисморфии:

**длина глазной щели 24мм
(=2СО),**

носогубный желобок - (4),

толщина верхней губы - (4);

Неврологические отклонения:

ЗПРР;

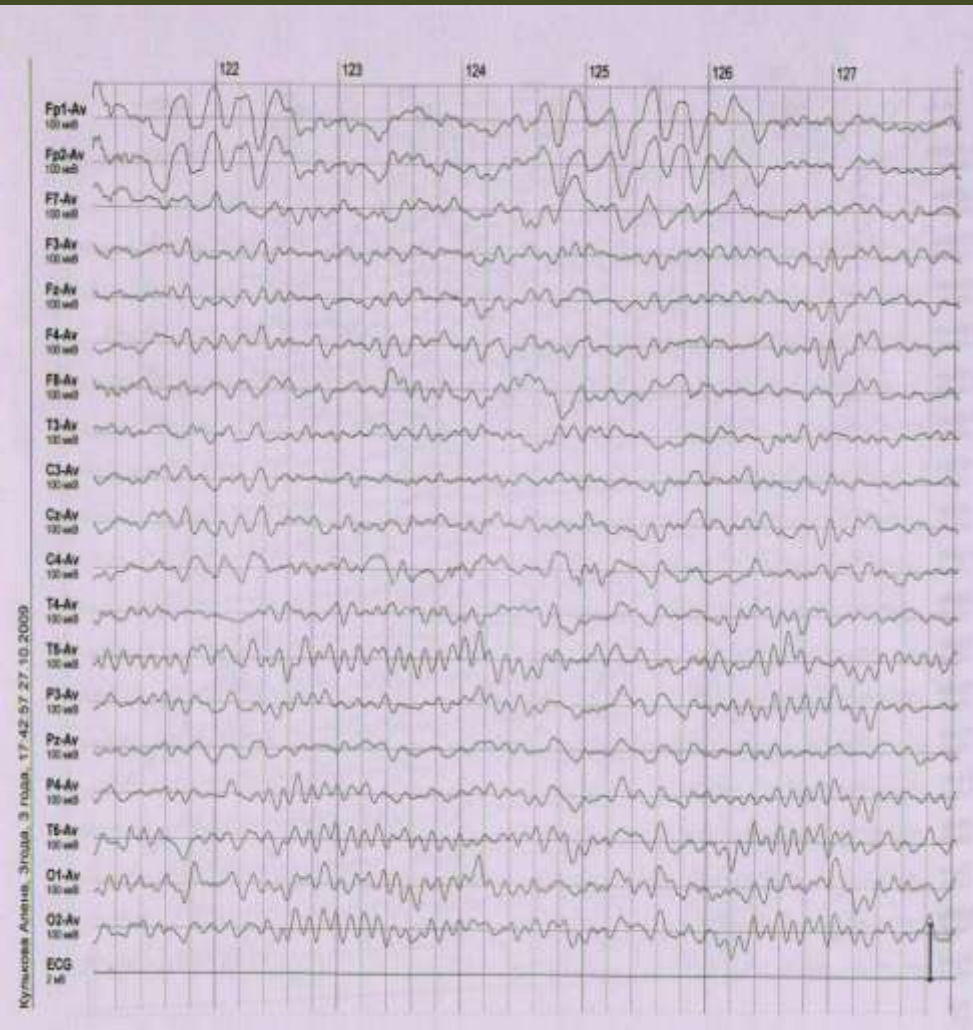
**Употребление алкоголя
матерью: (3).**

Диагностический код:1243

Ребенок А., 3 года 9 мес.

Диагноз: парциальный фетальный алкогольный синдром

ЭЭГ: транзиторные медленные волны в лобных отделах.



Антропометрические данные:

рост 96см (4ц.кор.),

вес 17,5кг (5ц.кор.),

**окружность головы 52см
(5ц.кор.);**

Лицевые дисморфии:

длина глазной щели 23мм (=2СО),

носогубный желобок - (3),

толщина верхней губы - (4);

Неврологические отклонения:

ЗПРР;

**Употребление алкоголя
матерью: (3).**

Диагностический код:1343

Изучение взаимосвязей факторов методом главных компонент в группе новорожденных детей

($r=0,5$)



Изучение взаимосвязей факторов методом главных компонентов в группе детей от 1 мес. до 7 лет

($r=0,5$)



II этап исследований

Изучение этнических и региональных особенностей ФАС в Республике Саха и в Санкт-Петербурге.

Материалы

- В условиях наблюдационного родильного дома, специализированного неонатологического стационара, психоневрологических домов ребенка и коррекционного детского дома для детей с отклонениями в развитии г. Санкт-Петербурга (СПб) было обследовано 39 детей европеоидной расы с ФАС возрастом до 7 лет.
- Наряду с этим было проведено изучение ФАС в Аллайховском, Оймяконском, Алданском и Верхневиллюйском улусах, а также эвенкском поселке Иенгра Республики Саха (РС), где выявлено 39 детей с рассматриваемым заболеванием (18 детей коренных народностей, 21 – европеоидной расы).

Результаты

- Анализ данных свидетельствует о том, что до 3-х лет включительно размеры глазной щели достоверно меньше у эвенков и саха, чем у детей-европеоидов как РС, так и СПб ($\chi^2 = 7.14$; $p = 0.0076$).

- После 3-х лет жизни выявленные отличия сглаживаются. Различий между детьми европеоидной расы, независимо от места проживания не отмечено.

Результаты

- Плоская переносица у детей, проживающих в Саха, отмечена существенно чаще не зависимо от этнической принадлежности ($\chi^2 = 20.35 - 26.41$; $p < 0.0001$), равно, как и эпикант ($\chi^2 = 17.12 - 30.54$; $p < 0.0001$).
- Анализ других стигм дизэмбриогенеза и пороков развития не выявил заметных различий и закономерностей

Результаты

- Антропометрические показатели у обследованных детей также достаточно однородны и свидетельствуют об отставании по основным параметрам во всех выделенных подгруппах в равной мере.



Результаты

- Диагностика структурных поражений мозга у детей с ФАС показала достоверно более частую визуализацию расширения субарахноидальных пространств у детей Республики Саха и резидуальные изменения у детей Санкт-Петербурга.

Результаты

- Исследование неврологического статуса и темпов психомоторного развития выявило более частую встречаемость птоза у детей Республики Саха ($\chi^2 = 7.22$; $p = 0.0072$).
-

Славянка (получено разрешение этического комитета НЦЗ МЗ РС (Я) на демонстрацию фотографий)



ЭВЕН



ЭВЕНК



Выводы

1. Частота выявления ФАС в Санкт-Петербурге за период 2000 – 2009 года в родильных домах составляет от 0.79 до 3.62 на 1000 живорожденных; в специализированном неонатологическом стационаре от 0.3 до 3.5%; в специализированных домах ребенка: 4.6 – 9.3%; коррекционных детских домах: 42.7 – 68,0%.
2. В период новорожденности ФАС манифестируется задержкой—внутриутробного—развития, микроцефалией, дисморфическими проявлениями, выраженность которых связана с характером внутриутробной экспозиции алкоголя.
3. Для новорожденных с ФАС неврологические расстройства характеризуются развитием синдрома угнетения, изменением мышечного тонуса и рефлексов новорожденных, степень выраженности которых ассоциировано с микроцефалией, тяжестью лицевых дисморфий и уровнем употребления алкоголя.

Выводы

4. Для новорожденных с ФАС типична нейрофизиологическая незрелость и асимметрия биоэлектрической активности на ЭЭГ, которые связаны с характером внутриутробной экспозиции алкоголя и выраженностью отдельных лицевых дисморфий.
5. У детей преддошкольного и дошкольного возраста отмечено достоверное сглаживание лицевых дисморфий, с формированием очаговой неврологической симптоматики, симптоматической эпилепсии, неэпилептических пароксизмов, смешанных специфических расстройств психологического—развития, —специфических—расстройств развития речи, языка и умственной отсталости; при сохранении нейрофизиологической незрелости появление периодической локальной медленноволновой и патологической пароксизмальной активности на ЭЭГ.
6. У детей преддошкольного и дошкольного возраста происходит снижение роли внутриутробной экспозиции алкоголя в формировании задержки физического развития, психоневрологических и дисморфических нарушений, которые в данном периоде в большей степени ассоциированы с нейрофизиологическими параметрами.

Выводы

- Сопоставления клинической манифестации ФАС у детей Санкт-Петербурга и Республики Саха показали, что у детей эвенков и саха до 3-х лет глазная щель достоверно короче, чем детей-европеоидов, независимо от места их проживания;
- У детей Республики Саха достоверно чаще отмечен птоз, эпикант и расширение субарахноидальных пространств, но достоверно реже резидуальные изменения при нейровизуализации.
- Существенных различий в неврологической картине заболевания и темпах психомоторного развития между подгруппами обследованных детей не выявлено.