



Преподавание фетального алкогольного синдрома на факультете постдипломной подготовки неонатологам, педиатрам и неврологам

А.Б.Пальчик

Кафедра психоневрологии ФПК и ПП
СПбГПМА

Вопросы алкоголизма в программе подготовки неврологов

- Поражение нервной системы при алкоголизме. Определение наркотического синдрома, критерии выделения наркоманий, токсикоманий и алкоголизма. Диагностические критерии алкоголизма, связанные с наркоманической зависимостью и измененной реактивностью к этанолу. Психические, неврологические и соматические осложнения алкоголизма. Изменения личности и острые психозы у больных алкоголизмом, алкогольный делирий и острая энцефалопатия Гайе-Вернике.
- Фармакологическое действие алкоголя, нарушение окислительных процессов, цикла Кребса, холинергических и моноаминергических систем.
- *Наследственная предрасположенность, влияние родителей, страдающих алкоголизмом, на потомство (тератогенный, мутагенный, соматогенный, наркоманический).*

Вопросы алкоголизма в программе подготовки неврологов

- Спектр соматических и эндокринных расстройств при алкоголизме. Алкогольная эпилепсия, ее патогенез, клинические и прогностические критерии. Сосудистые заболевания мозга при алкоголизме, причины преждевременной и скоропостижной смерти. Неврологические осложнения алкоголизма: полинейропатии, дегенерация мозжечка, центральный понтинный миелолиз, алкогольная миопатия.
- Этиология и патогенез алкоголизма, роль социальных, психологических и биологических факторов в его развитии. Экспериментальные модели алкоголизма на животных. Представление о роли моноаминергических и эндорфинергических систем в патогенезе алкоголизма.

Вопросы алкоголизма в программе подготовки неврологов

- Особенности обменных нарушений в центральной нервной системе при алкоголизме и наркоманиях. Влияние алкоголя и некоторых наркотических веществ на нервную клетку.
- Вторичные метаболические энцефалопатии при патологии печени, легких и поджелудочной железы у больных алкоголизмом.
- Вопросы лечения алкоголизма и его неврологических осложнений. Роль врача-невропатолога в выявлении ранних неврологических симптомов алкоголизма.

• Лекция по ФАС содержит несколько блоков:

1. Общие понятия
2. История изучения вопроса
3. Эпидемиология
4. Патогенез
5. Патоморфология
6. Клиническая картина и диагностика
7. Прогноз
8. Профилактика
9. Лечение
10. Некоторые особенности ФАС в России

I блок

Фетальный алкогольный синдром.

- Первое научное описание ФАС связывают с французской работой Р.Летоине и соавт. (1968), которые обследовали 127 детей, родившихся в семьях алкоголиков и имевших различные аномалии.
- Однако наиболее детально ФАС был изучен в исследованиях К.Л.Джонес и соавт. (1973), результаты которых изложены в двух статьях журнала Lancet.

II блок

Терминология

- FAS (Fetal Alcohol Syndrome) – ФАС (Фетальный Алкогольный Синдром)(Алкогольный синдром плода Q 86.0)
- ARND (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder) – Связанные с алкоголем нарушения психомоторного развития
- ARBD (Alcohol Related Birth Defects) – Связанные с алкоголем врожденные дефекты
- FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) – Нарушения Фетального Алкогольного Спектра
- ФАЕ* (Fetal Alcohol Effects) – Фетальные Алкогольные Эффекты

*термин более не используется

Фетальный алкогольный синдром.

Определение

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) представляет сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся ante- или постнатальным поражением нервной системы и нарушением роста тела, которое встречается у младенцев, родившихся от женщин, употреблявших алкоголь во время беременности.

Нарушения фетального алкогольного спектра. 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 ограничения, и/или ограничения в обучении с возможными пожизненными последствиями. Термин FASD не предназначен для использования в качестве клинического диагноза.

III блок

Фетальный алкогольный синдром.

Эпидемиология

- Распространенность ФАС составляет от 0.2 до 2.0 на 1000 живорожденных.
- В семьях низкого социально-экономического уровня распространенность ФАС составляет от 3.0 до 5.0 на 1000 живорожденных
- В семьях американских индейцев – 8.5 на 1000 живорожденных
- В семьях канадских индейцев НФАС до 190 на 1000 живорожденных
- В семьях, где есть один ребенок с ФАС – 771:1000

Употребление алкоголя женщинами по данным группы «ФАС в России»

Женщины в целом

- СПб – 86%
- Нижний Новгород – 93%
- США – 53%

Беременные

- СПб – 55%
- Нижний Новгород – 77%
- США – 12.4%

Что такое «Drink» (доза)?

A mug of
ordinary
beer, ale, or
malt liquor
12 oz.



A single shot
of spirits --
whiskey, gin,
vodka, etc.
1.5 oz.



A glass
of wine
5 oz.



A wine cooler
12 oz.



A small glass
of sherry,
liqueur, or
aperitif
4 oz.



Универсальная доза алкоголя

Одна доза определена примерно как

- 45 мл водки (1 рюмка) или
- 150 мл сухого вина (12°) или
- 100 мл крепленого вина (18°) или
- 250 мл джина с тоником (7°) или
- 350 мл пива (5°)

Фетальный алкогольный синдром.

Эпидемиология

Употребление беременной женщиной алкоголя ежедневно	% детей с развитием ФАС
< 1 унции (< 27.3 г)	2%
1 – 2 унций (27.3 – 54.6 г)	11%
≥ 2 унций (≥ 54.6 г)	19%

IV блок

Фетальный алкогольный синдром. Патогенез

Манифестация ФАС зависит от:

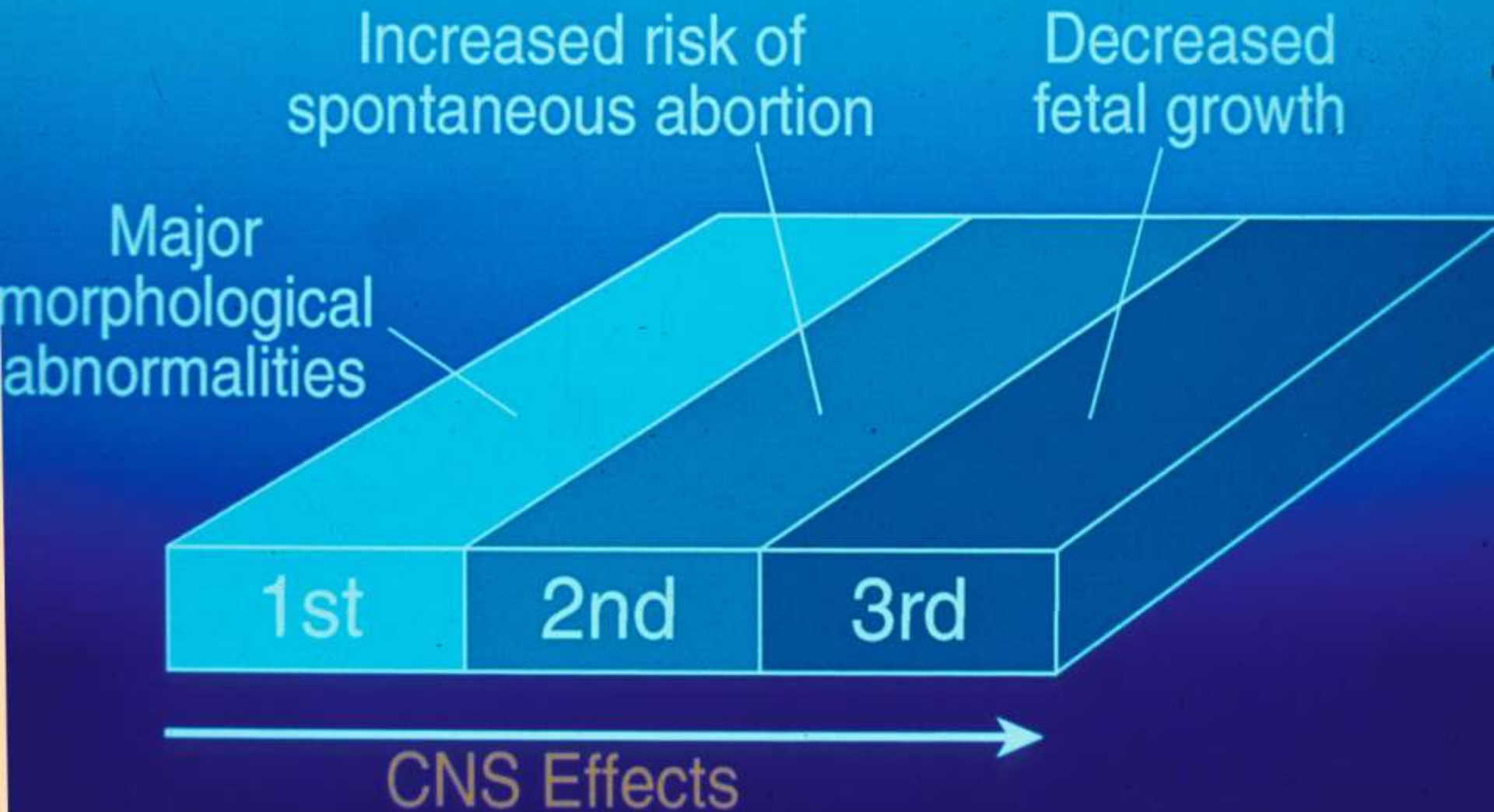
- ◆ Дозы алкоголя
- ◆ Характера употребления
- ◆ Времени употребления
- ◆ Длительности употребления
- ◆ Генетической чувствительности

Фетальный алкогольный синдром. Патогенез

- Причина тератогенного действия этанола: быстрое проникновение алкоголя через плаценту и гемато-энцефалический барьер.
- Предполагаемые механизмы действия этанола
 - /// прямое молекулярное действие алкоголя и его метаболитов, в частности, ацетальдегида
 - /// дефицит питания матери, в частности дефицит витаминов и микроэлементов
 - /// гипогликемия плода
 - /// внутриутробная гипоксия-ишемия, обусловленная влиянием алкоголя на плацентарный кровоток с вазоконстрикцией, снижением церебрального метаболизма кислорода и глюкозы, подавлением дыхания и биоэлектрической активности мозга

J.J.Volpe, 2001

Фетальный алкогольный синдром. Патогенез. Влияние алкоголя на плод по триместрам



Фетальный алкогольный синдром.

Патогенез

- Алкоголь влияет на основные механизмы формирования нервной системы плода.
- Повреждение
 - /// *нейронной пролиферации*, в первую очередь в вентрикулярной зоне, что приводит к снижению общего количества нервных клеток;
 - /// *нейронной миграции* с нарушением клеточной адгезии, глиальной миграции и дифференциации глиальных клеток в астроциты;
 - /// *нейронной организации* с повреждением синаптогенеза, формирования нейротрансмиттерных систем: повреждение рецепторов, механизма обратного захвата нейротрансмиттеров, синтетических и катаболических ферментов, механизмов трансдукции.

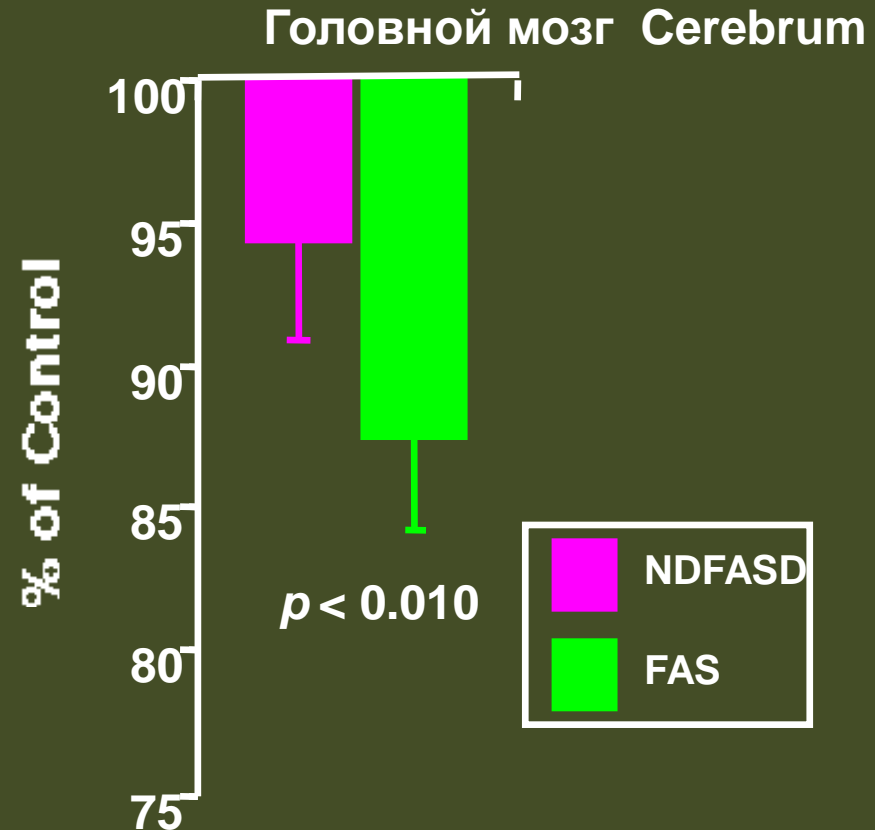
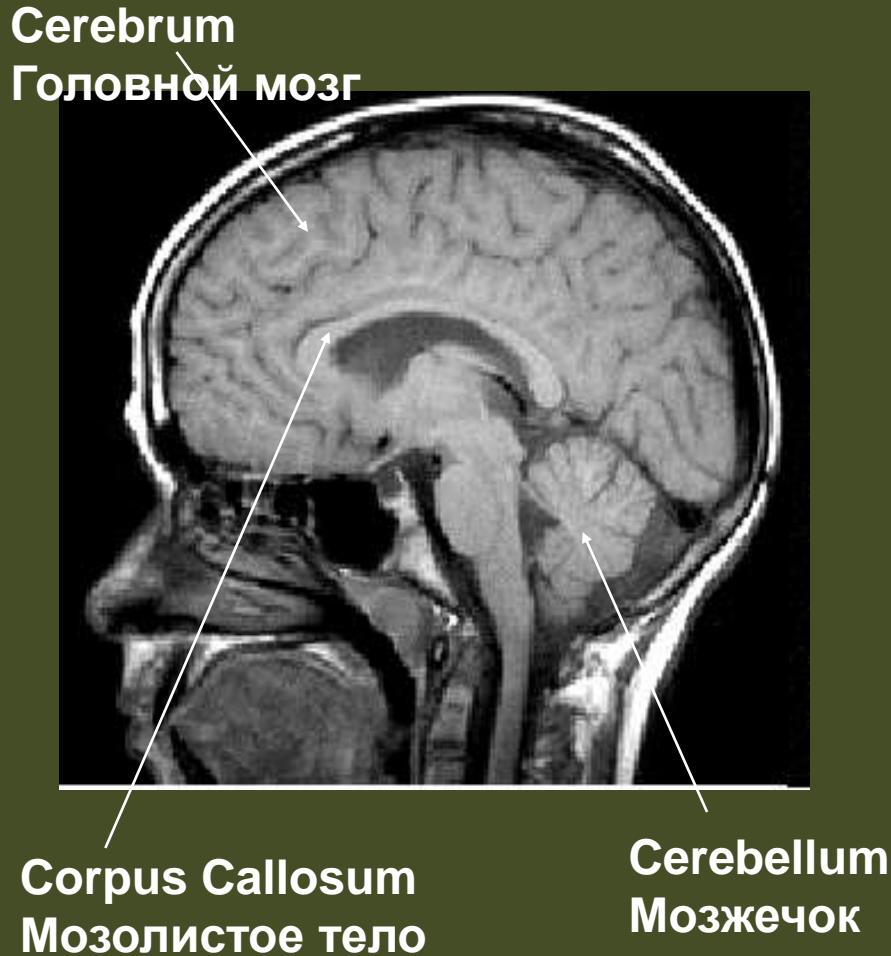
V блок

Фетальный алкогольный синдром. Патоморфология

Основные краниocereбральные морфологические изменения в порядке их убывания по частоте встречаемости (J.J.Volpe, 2001):

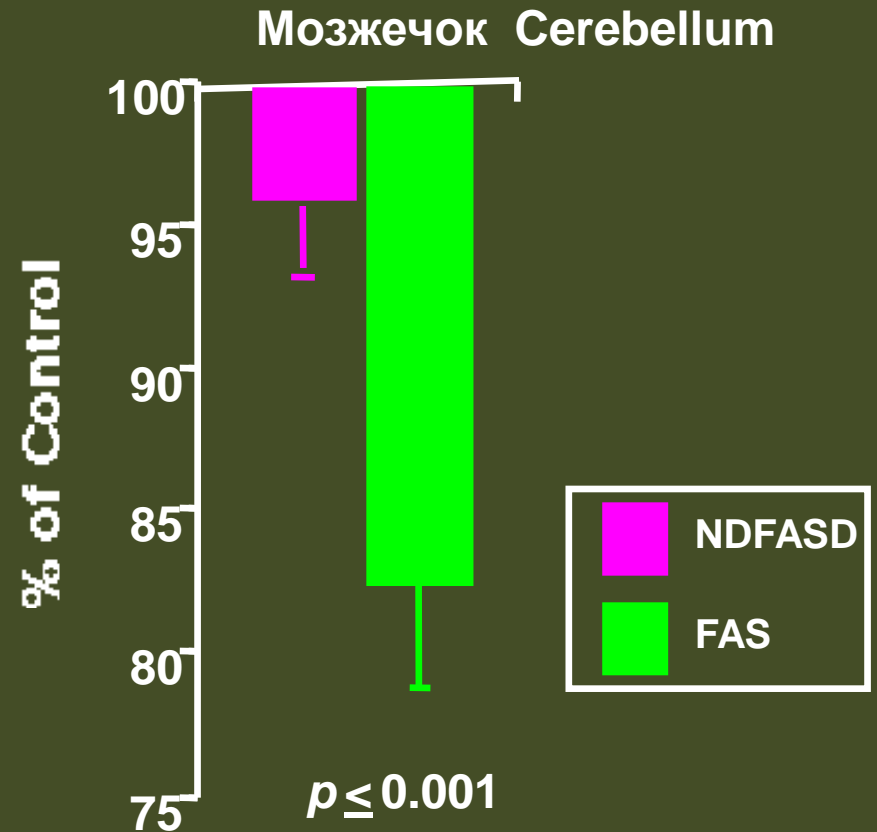
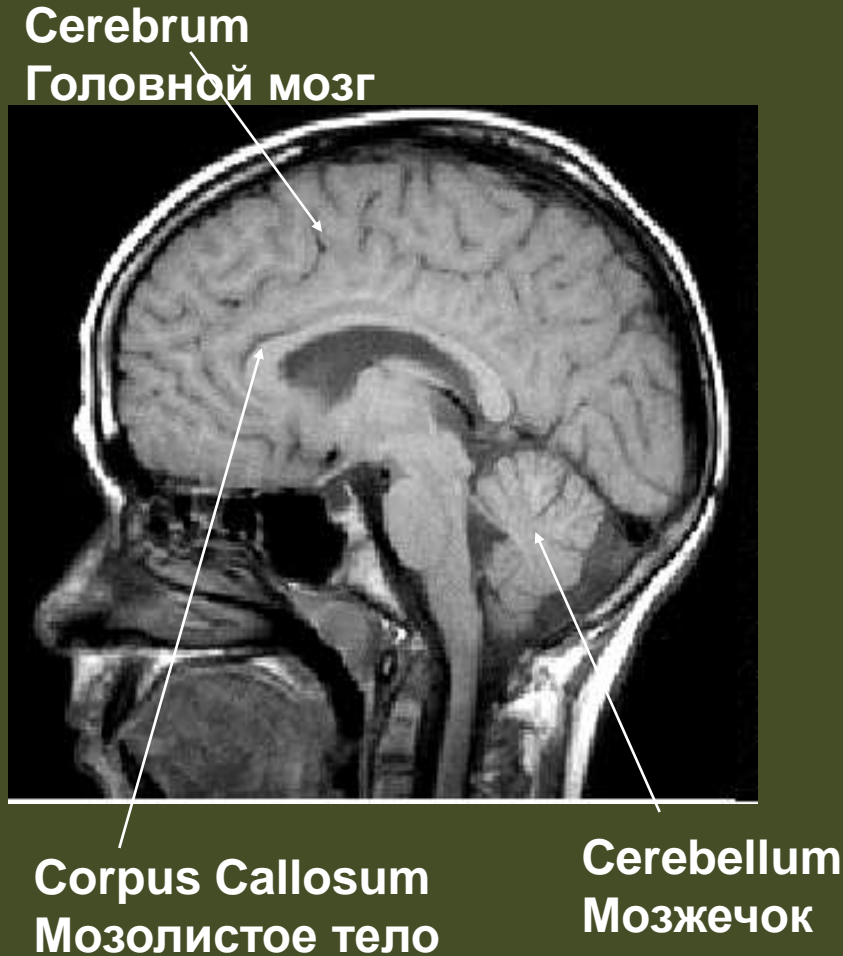
- Микроцефалия и микрэнцефалия
- Аномалии миграции (нейронной более выражено, чем глиальной)
- Срединные прозэнцефалические аномалии (агенезия мозолистого тела, септо-оптическая дисплазия, неполная голопрозэнцефалия)
- Аномалии ветвления дендритов
- Нарушения формирования нервной трубки.

Изменение размера мозга



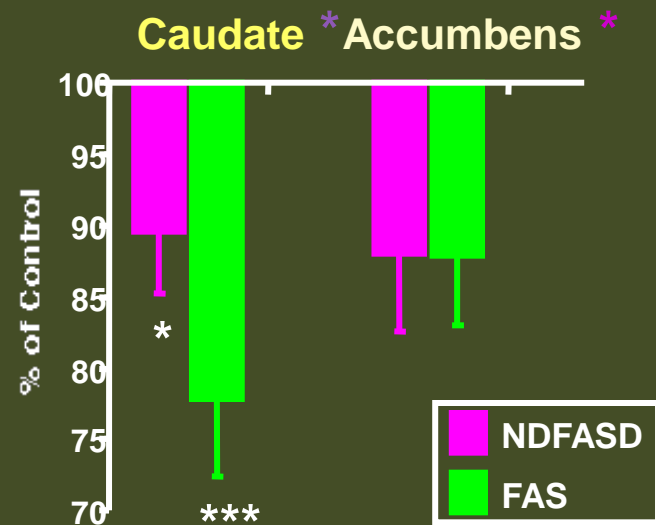
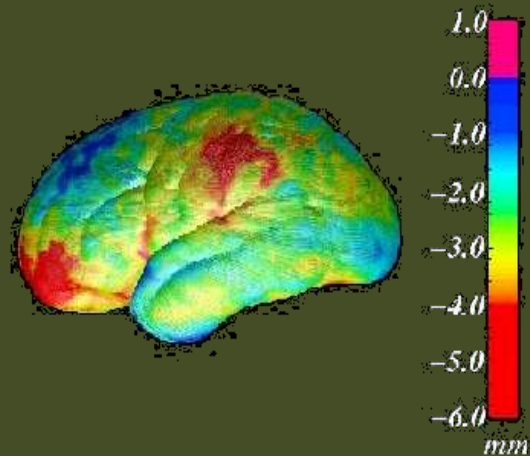
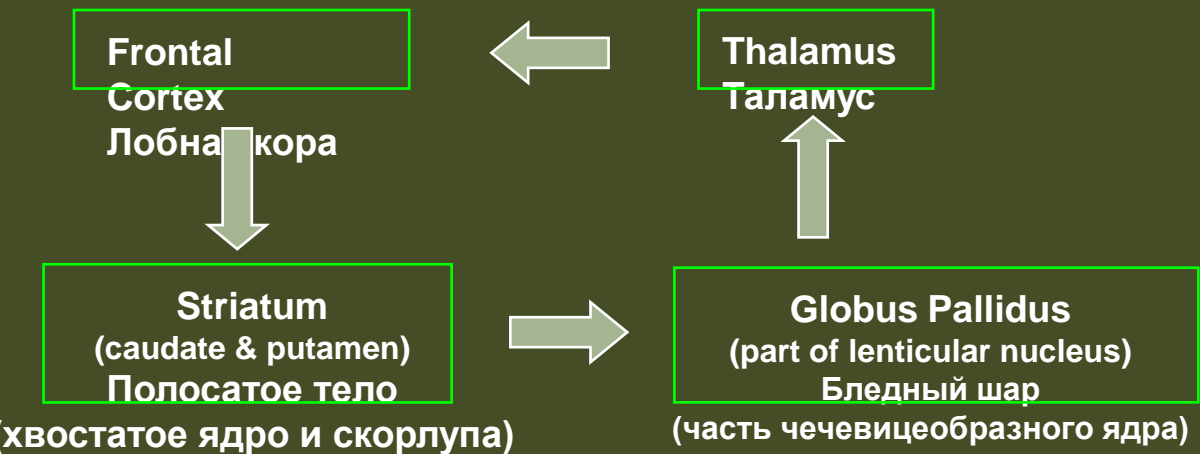
Mattson et al., 1994

Изменение размера мозжечка



Mattson et al., 1994

Лобно-подкорковые взаимосвязи



Фетальный алкогольный синдром. Патоморфология

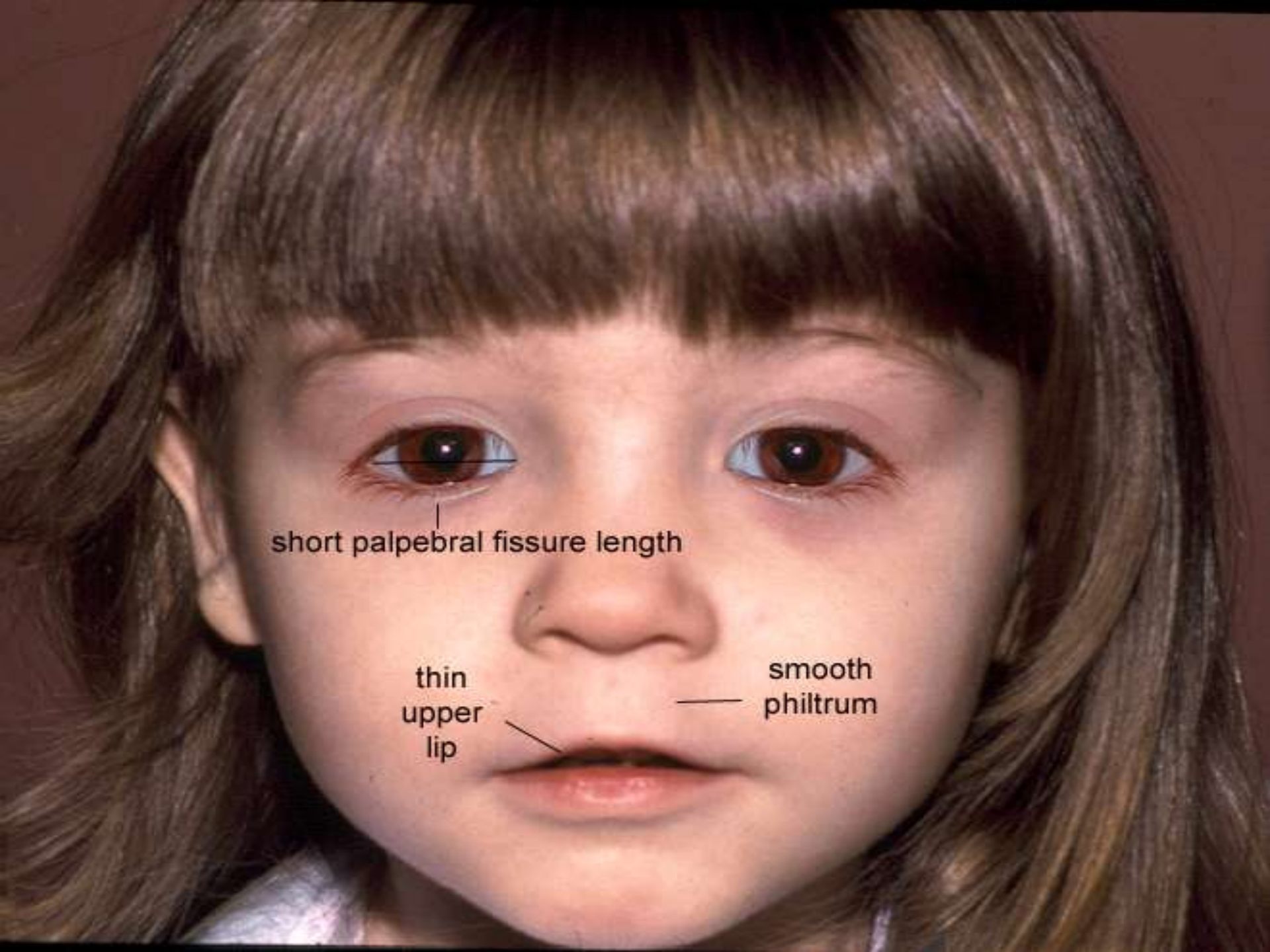
Использование ядерно-магнитно-резонансной томографии показывает, что только аномалии мозолистого тела встречается у 45% детей с ФАС

Mattson et al., 1994

VI блок

Диагностические критерии ФАС

1. Документирование всех трех лицевых отклонений (сглаженный желобок, истонченная кайма верхней губы и короткие глазные щели);
2. Документирование дефицита роста и веса
3. Документирование отклонений ЦНС



short palpebral fissure length

thin
upper
lip

smooth
philtrum

Ребенок с FAS и зародыш мыши с внутриутробным воздействием алкоголя

Ребенок с FAS



Маленькая голова

Короткая глазная щель

Маленький нос

Маленькая средняя часть лица

Длинный желобок
Тонкая верхняя губа

Зародыши мыши



Подвергавшийся влиянию алкоголя

нормальный

Диагностические критерии ФАС. Дизморфия

- Сглаженный желобок (оцененный как 4 или 5 по Руководству «Губы-Желобок»)
- Истонченная верхняя губа (оцененная как 4 или 5 по Руководству «Губы-Желобок»)
- Короткие глазные щели (оцененные как ≤ 10 -ой процентилю соответственно возрасту и расовым нормам)

Диагностические критерии ФАС. Дизморфия



Palpebral Fissure Length
endocanthion to exocanthion

FAS



Philtrum
Upper Lip

Lip-Philtrum Guide

Диагностические критерии ФАС. Дифференциальный диагноз дизморфий

Признак	Синдромы
Сглаженный желобок	Синдром Cornelia de Lange FH синдром Гелеофизическая дисплазия Синдром Opitz Толуольная эмбриопатия
Истонченная верхняя губа	Синдром Miller-Dieker (Лиссенцефалия) Валпроатовый синдром плода Гелеофизическая дисплазия Синдром Cornelia de Lange Толуольная эмбриопатия

Диагностические критерии ФАС. Дифференциальный диагноз дизморфий

Признак	Синдромы
Короткие глазные щели	Кампомелическая дисплазия (CD синдром) Перестройка Di George Синдром Dubowitz Дублирование секвенции 10q Дублирование секвенции 15q FG синдром Влияние на плод фенилкетонурии матери Окулодентодигитальный синдром

Дифференциальная диагностика синдромов, подобных ФАС

Синдром	Общие признаки	Отличительные признаки
Синдром Aarskog	Маленький нос с вывернутыми кпереди ноздрями, широкий желобок, гипоплазия нижней челюсти, широко расставленные глаза	Округленное лицо, скошенные вниз глазные щели, вдовий пик (треугольник волос на лбу), складка под нижней губой, неполный сгиб верхних завитков ушных раковин и проблемы прорезывания зубов.
Синдром Williams	Короткие глазные щели, вывернутые ноздри, длинный желобок, сплюснутая переносица и эпикант	Широкий рот с полными губами, звездчатый рисунок радужной оболочки глаза, полнота вокруг глаз и болезни соединительной ткани.

Дифференциальная диагностика синдромов, подобных ФАС

Синдром	Общие признаки	Отличительные признаки
Синдром Noonan	Низкая переносица, широко расставленные глаза и эпикант	Скошенные вниз глазные щели, кератоконус широкий рот и выпяченная верхняя губа
Синдром Brachmann-De Lange	Длинный желобок, тонкая верхняя губа, вывернутые ноздри и сплюснутая переносица	Единая, густая бровь, тянущаяся через лоб, длинные ресницы, уменьшенный рот, высокое сводчатое нёбо и короткие конечности (приземистая осанка)
Синдром Dubowitz	Короткие глазные щели, широко расставленные глаза и эпикант	Поверхностный надглазной выступ с переносицей, близкой к уровню лба, и широкий кончик носа

Дифференциальная диагностика синдромов, подобных ФАС

Синдром	Общие признаки	Отличительные признаки
Толуоловая эмбриопатия	Короткие глазные щели, гипоплазия середины лица, сглаженный желобок	Микрогнатия, большой передний родничок, опущенные уголки рта, структурные аномалии волос, двустороннее сужение и аномалии уха
Гидантоиновый синдром плода	Широко расставленные глаза и сплющенная переносица	Короткий нос с изогнутой верхней губой
Вальпроатовый синдром плода	Эпикант, вывернутые ноздри, длинный желобок с тонкой каймой верхней губы и широко расставленные глаза	Высокий лоб, подглазничная складка или борозда и маленький рот

Дифференциальная диагностика синдромов, подобных ФАС

Синдром	Общие признаки	Отличительные признаки
Влияние на плод фенилкетонурии матери	Эпикант, короткие глазные щели, длинный недоразвитый желобок и тонкая верхняя губа	Маленький вздернутый нос, круглое лицо и выпуклая переносица

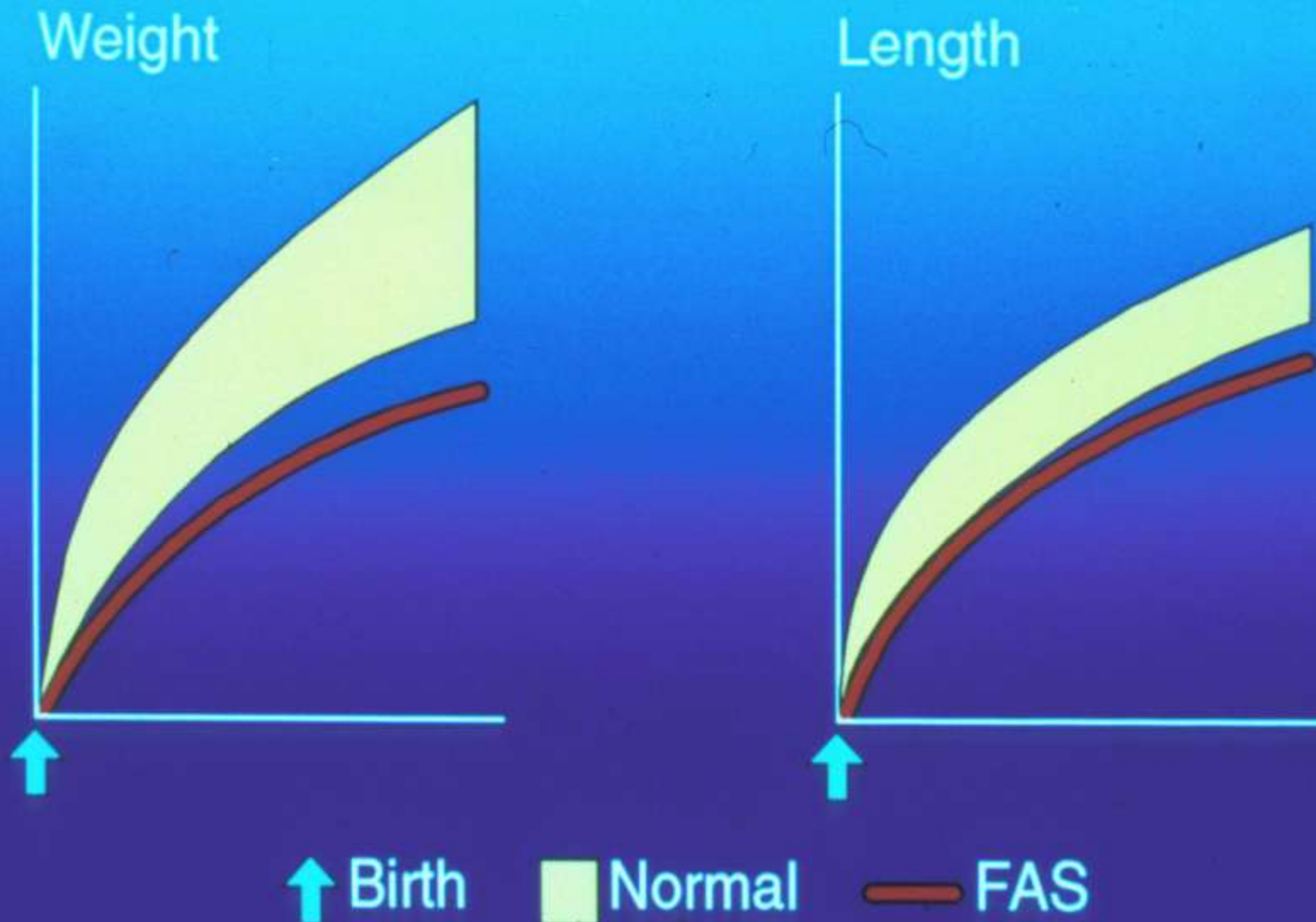
Диагностические критерии ФАС

Дефицит роста и массы тела

Подтверждение пре- и/или постнатального дефицита роста и/или массы тела, в 10-ой процентили или ниже в соответствии с постнатальным и гестационным возрастом, полом, а также расовой или этнической принадлежностью.

CDC, 2004

Диагностические критерии ФАС: дефицит массы и длины тела



Диагностические критерии ФАС

Поражения центральной нервной системы

I. Структурные

- 1) Окружность головы (ОГС) в 10-ой процентилях или ниже, в соответствии с возрастом и полом.
- 2) Клинически существенные мозговые отклонения, заметные визуально.

II. Неврологические

Неврологические нарушения не вследствие постнатального поражения мозга, лихорадки или легкие неврологические расстройства

CDC, 2004

Диагностические критерии ФАС

Поражения центральной нервной системы

III. Функциональные

Поведение существенно ниже ожидаемого от индивидуума данного возраста, школьного обучения или обстоятельств, доказанное:

1. Общие познавательные или интеллектуальные дефициты, представляющие сложные сферы дефицита (или существенная задержка развития у младших детей) с поведением ниже 3-ей процентиля (2 стандартных отклонения ниже среднего для стандартизированного тестирования)

или

2. Функциональный дефицит ниже 16-ой процентиля (1 стандартное отклонение ниже среднего для стандартизированного тестирования) по крайней мере в трех из следующих областей:
 - a) познавательный дефицит или дефицит или несоответствия развития
 - b) дефицит функции организации
 - c) задержки моторных функций
 - d) проблемы с вниманием или гиперактивность
 - e) социальные навыки
 - f) другое, такие как сенсорные проблемы, прагматические языковые проблемы, дефицит памяти, и т.д.

Диагностические критерии ФАС. Внутриутробное воздействие алкоголя

1. Подтвержденное пренатальное воздействие
алкоголя
2. Неизвестное пренатальное воздействие
алкоголя

CDC, 2004

Диагностические критерии ФАС. Внутриутробное воздействие алкоголя

Подтвержденное внутриутробное воздействие алкоголя требует документального подтверждения употребления алкоголя родной матерью во время указанной беременности, основанного на клиническом наблюдении; сообщения самой матери; сообщения о сильном употреблении алкоголя, полученного из надежного источника; медицинских записей, документально подтверждающих положительные уровни алкоголя крови или лечение от алкоголизма; или других социальных, юридических или медицинских проблем, связанных с употреблением алкоголя во время указанной беременности.

CDC, 2004

Диагностические критерии ФАС.

Внутриутробное воздействие алкоголя

Не идентифицированное внутриутробное воздействие алкоголя указывает на то, что нет ни подтвержденного воздействия, ни подтвержденного его отсутствия. Примеры могут включать следующее: ребенок усыновлен, и внутриутробное воздействие неизвестно; родная мать - алкоголичка, но подтвержденного свидетельства воздействия алкоголя во время беременности не существует; и существуют противоречивые сообщения о воздействии алкоголя, которые не могут быть надежно разрешены.

CDC, 2004

Клинические признаки ФАС

(J.J.Volpe, 2001)

Клинические признаки ФАС	Приблизительная частота выявления (%)
Нарушение роста	
<i>Аntenатальная задержка роста</i>	94
<i>Постнатальная задержка роста</i>	96
Поражение центральной нервной системы	
<i>Микроцефалия</i>	94
<i>Задержка психомоторного развития</i>	89
Лицевые аномалии	
<i>Короткие глазные щели</i>	92
<i>Эпикант</i>	52
<i>Срединно-лицевая гипоплазия</i>	65
<i>Короткий вздернутый нос</i>	75
<i>Гипоплазия губного желобка</i>	91
<i>Узкая кайма верхней губы</i>	90

Клинические признаки ФАС (J.J.Volpe, 2001)

Клинические признаки ФАС	Приблизительная частота выявления (%)
Ортопедические нарушения	
<i>Аномалии складок на кисти</i>	54
<i>Аномалии суставов</i>	48
Кардиальные нарушения	
<i>Пороки развития сердца</i>	48
Другие нарушения	
<i>Ушные аномалии</i>	23
<i>Кондуктивные нарушения слуха</i>	75
<i>Сенсорные нарушения слуха</i>	6
<i>Гипоплазия зрительного нерва</i>	76
<i>Аномалии наружных половых органов</i>	31
<i>Кожная гемангиома</i>	28

VII блок

Раннее психомоторное развитие детей с ФАС

Выполнение психомоторных тестов (Denver test)

- Тонкая моторика 18%
- Крупная моторика 33%
- Речевые задания 6%
- Навыки социальной адаптации 39%

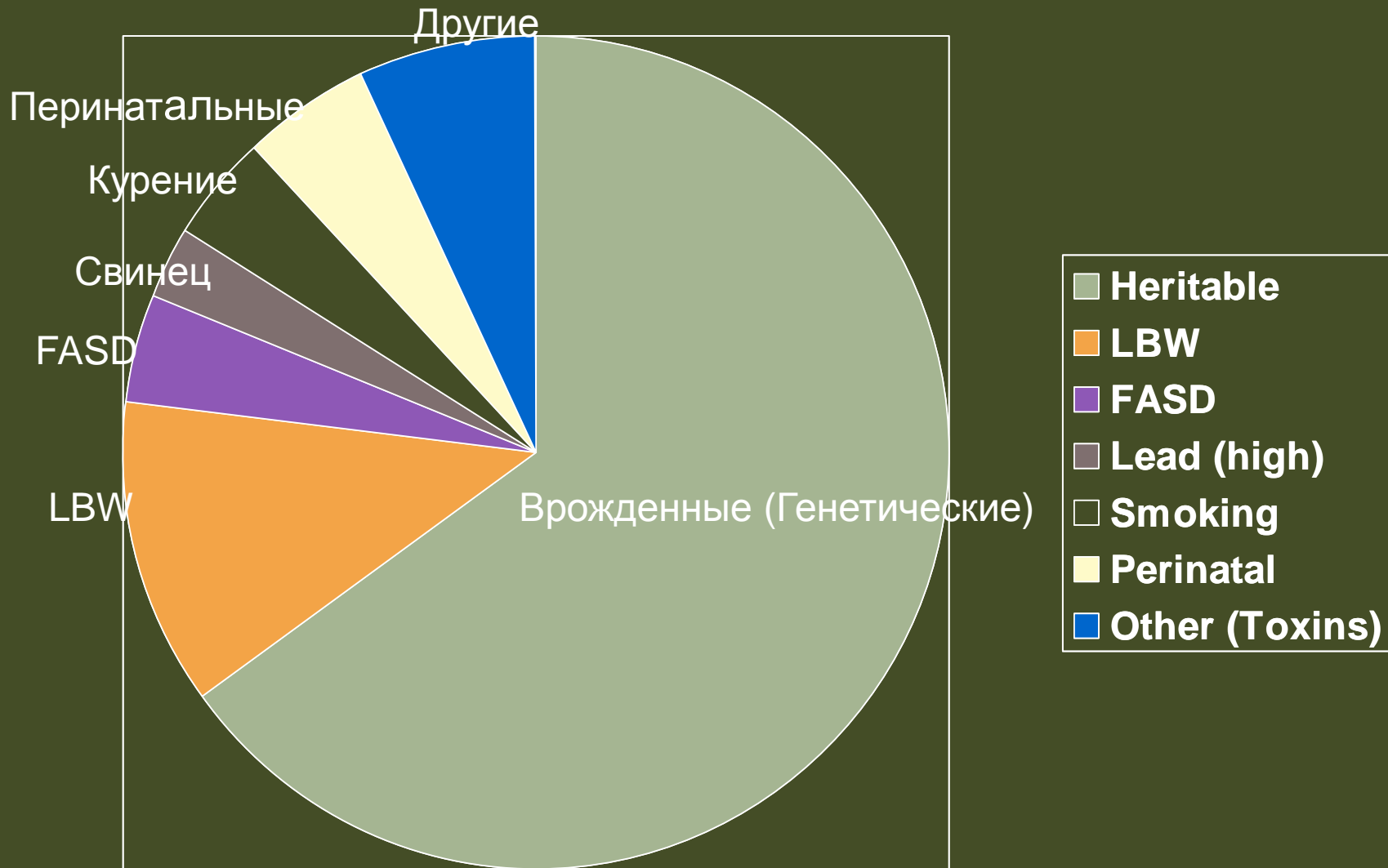
IQ по Wechsler снижен на 35% (65-70 баллов)

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) возникает у 75-80% детей

Б.Е.Микиртумов и соавт. (2001)

ЭТИОЛОГИЯ СДВГ

По материалам Joel Nigg (2006),



Фетальный алкогольный синдром.

Эпидемиология

По данным шведских исследователей, ФАС лежит в основе 8% всех случаев легкой задержки психического развития детей.

V.Hagberg et al., 1981

VIII блок

Профилактика и лечение ФАС

- Специфического лечения не существует
- Роль снижения потребления алкоголя во время беременности в профилактике алкогольных эффектов на плод неизвестно
- Поэтому рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя беременной
- Система раннего вмешательства

IX блок

Экспериментальная терапия внутриутробной экспозиции

этаноло

Препарат	Эффект
холин	Улучшение поведения и памяти, снижение тератогенности этанола
литий	Воздействие GSK-3 (фермент, определяющий токсичность этанола), препятствует апоптозу
EGCG (антиоксидант зеленого чая)	Препятствие внутриутробной задержки роста
нейропептиды NAPVSIPQ и SALLRSIPA	Воздействие на субпопуляцию ГАМК-эргических рецепторов и способствуют профилактике лицевых дизморфий (расщелины неба и верхней губы)
агмотин	Воздействие на имидазолин- и NMDA-рецепторы и улучшение поведения
Se + фолиевая кислота	Воздействие на глутатион-редуктазу, каталазу и перекисное окисление белков
антоцианин	Антиоксидант
арицетам (ноотропный препарат)	Модулятор AMPA-рецепторов, улучшение синаптической передачи и способности к обучению

X блок

Славянка



Caxa



ЭВЕН



ЭВЕНК



Сравнительное диагностирование ФАС в детских учреждениях Санкт-Петербурга

Учреждение	2005	2009
Обсервационный родильный дом	3.62%%	0.79%%
Неонатологический стационар	3.5%	0.3%
Специализированные дома ребенка	6.7%	6.2%

Оплата пребывания ребенка по ОМС

Диагноз	Шифр	Оплата, руб.	Исходы
Алкогольный синдром плода	Q 86.0	0	75% СДВГ + слабоумие + неврологические расстройства + экстраневральные нарушения
Внутрижелудочковое кровоизлияние нетравматическое I степени	P 52.1	51.042	Не отличимы по исходам от детей группы сравнения



HENRI CARTIER-BRESSON

Rue Mouffetard Paris 1954

Глупые, пьяные или
легкомысленные женщины
чаще всего производят на свет
детей подобных себе самим
Аристотель *Problemata*