НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА Т. X, № 4(38), 2020
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE VOL. X, № 4(38), 2020
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 618.33:616.89-008.441.13]-036.1-07
DOI: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.7

ФЕТАЛЬНИЙ АЛКОГОЛЬНИЙ СПЕКТР ПОРУШЕНЬ: ЛІТЕРАТУРНІ ДАНІ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

А.Г. Бабінцева[1], Ю.Д. Годованець[1], А.М. Кобилянська-Васільєва[1], А.В. Петров[2]

Буковинський державний медичний університет [1],
КНП «Міська лікарня №1» Чернівецької міської ради[2]
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. *За даними статистики, у багатьох країнах світу від 3 до 10 % жінок зловживають алкогольними напоями під час вагітності, що призводить до формування фетального алкогольного спектру порушень (ФАСП) / Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). Дана дефініція включає в себе фетальний алкогольний синдром (ФАС) / Fetal Alcohol Syndrome (FAC); частковий фетальний алкогольний синдром (ЧФАС) / Partial Fetal Alcohol Syndrome (PFAS); розлади неврологічного розвитку, пов'язані з алкоголем / Alcohol-related Neurodevelopmental Disorder (ARND) та уроджені вади розвитку, пов'язані з алкоголем / Alcohol-related Birth Defects (ARBD).*

Відповідно до критеріїв Центру контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) основними критеріями ФАСП є дисморфологія обличчя (згладжений носогубний жолобок, плоска верхня губа, вкорочення очної щілини); затримка росту (анте- або постнатальна маса тіла або довжина тіла ≤ 10 перцентиля); функціональні розлади нервової системи (глобальний когнітивний дефіцит, дисфункція дрібної моторики, розлад дефіциту уваги та гіперактивності, сенсорні порушення, дефіцит пам'яті, проблеми соціальної адаптації); структурні розлади нервової системи (обвід голови ≤ 10 перцентиля (або ≤ 3 перцентиля для дітей з масою тіла ≤ 10 перцентиля) або клінічно значущі аномалії мозку при нейровізуалізації). Поєднання саме даних ознак з вживанням матір'ю алкоголю під час вагітності в анамнезі лежать в основі діагностики ФАСП.

За даними дослідників, основні патогенетичні ланки ФАСП пов'язані з токсичним впливом етанолу на метаболізм плода, а саме, активацією процесів оксидативного стресу та зниженням інтенсивності антиоксидантного захисту; зниженням експресії генів, які необхідні для розвитку; активацією процесів апоптозу нервових клітин; затримкою клітинної міграції нейронів та порушенням їх проліферації на фоні недостатньої активності ферментативної системи печінки, яка приймає участь у знешкодженні етанолу.

У статті представлено клінічний випадок ФАСП у новонародженої дівчинки, яка народилася від XI вагітності, з приводу якої вагітна жінка не перебувала на обліку, не проходила скринінгові обстеження, палила, регулярно вживала алкоголь; від X пологів у 34 тижня гестації природнім шляхом на фоні передчасного розриву навколоплідних оболонок, безводного проміжку 160 годин. Вагітній проведена повна антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому.

Маса тіла дівчинки при народженні склала 1600 г, довжина тіла – 43 см. Стан дитини при народженні розцінений як компенсований за вітальними функціями, оцінка за шкалою Апгар – 8/8 балів. Відповідно до оцінки нервово-м'язової та фізичної зрілості за новою шкалою Баллард дівчинка набрала 25 балів, що відповідає 33 тижням гестації. При оцінці фізичного розвитку значення маси тіла розташовано нижче 10 центиля, довжини тіла та обвіду голови – у межах 10-90 центилі. При зовнішньому огляді дитини відмічено ознаки дизморфії, а саме, згладжений носогубний жолобок (5 балів), тонка сплощена верхня губа, вкорочені очні щілини. Перебіг постнатальної адаптації у дитини ускладнився патологічною неврологічною симптоматикою у вигляді проявів синдрому пригнічення. Після надання комплексної медичної допомоги дівчинка у задовільному стані виписана додому з рекомендаціями щодо необхідності включення даної дитини до програми катамнестичного спостереження з ретельною оцінкою фізичного та нервово-психічного розвитку.

Постановка діагнозу ФАСП – це складний медичний діагностичний процес, який найкраще виконується за допомогою структурованого міждисциплінарного підходу потужної клінічної команди, яка складається зі спеціалістів різного профілю зі взаємодоповнюючим досвідом, кваліфікацією та навичками. Неможливо переоцінити важливу роль лікаря-неонатолога у виявленні дітей з ФАСП з послідовним наданням їм первинної медичної допомоги та розробленням професійного діагностичного маршруту, спрямування до служби катамнестичного спостереження та подальшої реабілітації.

Ключові слова: *новонароджений; фетальний алкогольний спектр порушень; фетальний алкогольний синдром; патогенез; клінічний випадок.*

Вступ

Вживання алкоголю є однією з найбільш серйозних медико-соціальних проблем у світі, особливо враховуючи його негативний вплив на жіночий організм [2, 4, 9].

За науковими даними, у багатьох країнах світу від 3 до 10 % жінок зловживають алкогольними напоями під час вагітності, що призводить

до формування фетального алкогольного спектру порушень (ФАСП) / Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD) [11, 16]. Дана дефініція включає в себе фетальний алкогольний синдром (ФАС) / Fetal Alcohol Syndrome (FAC); частковий фетальний алкогольний синдром (ЧФАС) / Partial Fetal Alcohol Syndrome (PFAS); розлади неврологічного розвитку, пов'язані з алкоголем / Alcohol-related Neurodevelopmental Disorder (ARND) та уроджені вади розвитку, пов'язані з алкоголем / Alcohol-related Birth Defects (ARBD) [16]. ФАСП – це не клінічний діагноз, а загальний термін, який описує діапазон порушень у дитини внаслідок пренатального впливу алкоголю. За класифікацією МКХ-10 виділяють P04.3: Ураження плода та новонародженого, обумовлені вживанням алкоголю матір'ю та Q86.0: Алкогольний синдром у плода (дизморфія) [11].

Поширеність ФАСП, за різними даними, становить від 0,2 до 2,0 випадків на 1000 живонароджених та від 3,0 до 5,0 випадків на 1000 живонароджених у сім'ях з низьким соціально-економічним рівнем. Ці показники широко коливаються залежно від регіону та соціально-культурних груп. Однак поширеність ФАСП перевищує поширеність ряду уроджених порушень, таких як синдром Дауна, Spina Bifida (ущелина хребта), аутизм та ін. [1, 6, 9].

Різке збільшення розповсюдженості ФАСП призвело до того, що Американська академія педіатрії (American Academy of Pediatrics, AAP) підкреслила, що вживання алкоголю під час вагітності не може бути безпечним; немає безпечного терміну вагітності для вживання алкоголю; усі типи алкоголю мають однаковий ризик щодо несприятливих наслідків; алкогольна залежність має дозозалежний ризик для плода [22].

У 2016 році було опубліковано оновлені клінічні рекомендації щодо діагностики фетального алкогольного спектру порушень, ФАСП [16]:

I. Фетальний алкогольний синдром, ФАС (з або без документально підтвердженим пренатальним впливом алкоголю; діагностика вимагає наявності усіх критеріїв A – D):

A. Характерний зразок дрібних лицьових аномалій, включаючи ≥ 2 з наступних:

1. Короткі очні щілини (≤ 10 центіля)

2. Тонка облямівка верхньої губи (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

3. Гладкий жолобок (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

B. Пренатальний і / або постнатальний дефіцит росту:

1. Ріст і / або маса ≤ 10-го центіля (відповідно до расових норм)

C. Недостатній зріст мозку, аномальний морфогенез або аномальна нейрофізіологія, включаючи ≥ 1 з наступного:

1. Обвід голови ≤ 10-й центиля.

2. Структурні аномалії мозку.

3. Рецидивуючі нефебрильні судоми (інші причини судом виключені).

D. Нейроповедінкові порушення:

1. Для дітей старше 3 років (a або b):

a. З когнітивними порушеннями.

б. З поведінковими порушеннями без когнітивних порушень.

2. Для дітей віком до 3 років: доказ затримки розвитку ≥1,5 SD нижче середнього.

II. Частковий фетальний алкогольний синдром, ЧФАС (для дітей з документально підтвердженим пренатальним впливом алкоголю діагноз ЧФАС вимагає наявності ознак A і B):

A. Характерний зразок дрібних лицьових аномалій, включаючи ≥2 з наступних:

1. Короткі очні щілини (≤10 центіля)

2. Тонка облямівка верхньої губи (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

3. Гладкий жолобок (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

B. Нейроповедінкові порушення:

1. Для дітей старше 3 років (a або b):

a. з когнітивними порушеннями.

б. з поведінковими порушеннями без когнітивних порушень.

2. Для дітей віком до 3 років: доказ затримки розвитку ≥1,5 SD нижче середнього

III. Частковий фетальний алкогольний синдром, ЧФАС (для дітей без документально підтвердженим пренатальним впливом алкоголю діагноз ЧФАС вимагає наявності ознак A-C):

A. Характерний зразок дрібних лицьових аномалій, включаючи ≥2 з наступних:

1. Короткі очні щілини (≤10 центіля)

2. Тонка облямівка верхньої губи (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

3. Гладкий жолобок (4 або 5 балів відповідно до расових норм).

Б. Недостатність росту, недостатність зростання мозку, аномальний морфогенез або аномальна нейрофізіологія:

1. Ріст / або маса ≤10-го центіля (відповідно до расових норм), або:

2. Недостатній зріст мозку, аномальний морфогенез або нейрофізіологія, включаючи ≥1 з наступних:

a. Обвід голови ≤ 10-й центилі

б. Структурні аномалії мозку

c. Рецидивуючі нефебрільні судоми (інші причини судом виключені)

C. Нейроповедінкові порушення:

1. Для дітей старше 3 років (a або b):

a. з когнітивними порушеннями.

б. з поведінковими порушеннями без когнітивних порушень.

2. Для дітей віком до 3 років: доказ затримки розвитку ≥1,5 SD нижче середнього.

IV. Розлади неврологічного розвитку, пов'язані з алкоголем (наявність ознак A і B; даний діагноз не може бути поставлений остаточно у дітей віком до 3 років):

A. Документований пренатальний вплив алкоголю.

Б. Нейроповедінкові порушення:

Для дітей старше 3 років (a або b):

a. з когнітивними порушеннями.

б. з поведінковими порушеннями без когнітивних порушень.

V. Уроджені вади розвитку, пов'язані з алкоголем (потрібні критерії A і B):

A. Документований пренатальний вплив алкоголю.

B. Один або кілька конкретних серйозних вад розвитку, продемонстрованих на тваринних

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

моделях і дослідженнях на людях, як результат пренатального впливу алкоголю: серце: дефекти міжпередсердної перегородки, транспозиція магістральних судини, дефекти міжшлуночкової перегородки, загальний артеріальний стовбур; скелетні: променевий синостоз, дефекти сегментації хребців, контрактури великих суглобів, сколіоз; нирок: апластичні/гіпопластичні/диспластичні нирки, «підковоподібні» нирки, дуплікації сечоводу; очі: косоокість, птоз, судинні аномалії сітківки, гіпоплазія зорового нерва; вуха: кондуктивна втрата слуху, нейросенсорна втрата слуху.

Відповідно до критеріїв Центру контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) у 2019 році виділені наступні характерні для ФАС ознак, які проявляються в різноманітних комбінаціях [13]:

- дисморфологія обличчя (згладження носогубного жолобка, плоска верхня губа, вкорочення очної щілини);

- затримка росту (анте- або постнатальна маса тіла або довжина тіла ≤ 10 перцентиля);

- функціональні розлади нервової системи (глобальний когнітивний дефіцит, дисфункція дрібної моторики, розлад дефіциту уваги та гіперактивності, сенсорні порушення, дефіцит пам'яті, проблеми соціальної адаптації)

- структурні розлади нервової системи (обвід голови ≤ 10 перцентиля (або ≤ 3 перцентиля для дітей з масою тіла ≤ 10 перцентиля) або клінічно значущі аномалії мозку при нейровізуалізації).

Поєднання саме даних ознак з вживанням матір'ю алкоголю під час вагітності в анамнезі лежать в основі діагностики ФАС.

На сьогоднішній день існують наступні методи вимірювання фізичних параметрів ФАСП [10]:

1. Ручні вимірювання за допомогою інструментів, таких як лінійка та штангенциркуль (рис.1).

2. Ручні вимірювання в програмах загального призначення по роботі зі зображеннями або у спеціально розроблених програмах (рис.2).

3. Оцінка за допомогою теплових карток і / або вимір по 3D-моделям шляхом вимірювання морфометрії особи.

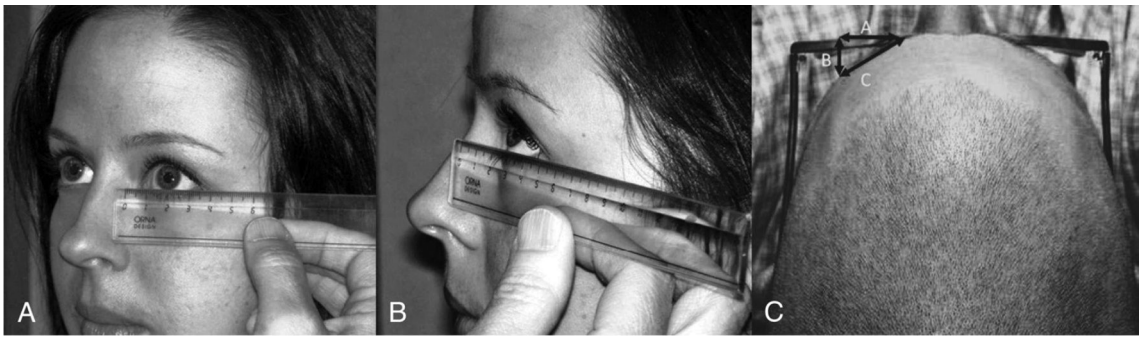

Рис. 1. Вимірювання довжини очної щілини між ендокантином та екзокантином (розмір С) [16]

Рис. 2. Оцінка дизморфій обличчя за допомогою спеціалізованої програми [10]

При першому і другому методах оцінка згладження носо-губної складки оцінюється за візуальною шкалою від 1 (немає згладженості) до 5 (повна згладжена) і є суб'єктивним параметром (рис. 3).

Механізми алкогольної тератогенності не з'ясовані до кінця [12]. За даними дослідників, алкоголь має безліч ймовірних механізмів впливу, за допомогою яких він може заподіяти шкоду ембріону та плоду, що розвивається, та які, в залежності від термінів впливу, спричинюють варіабельність проявів та симптомів ФАСП. Відомо, що алкоголь та його метаболіти (зокрема, ацетальдегід) вільно проникають через плацентарний бар'єр та накопичуються в амніотичній рідині. Завдяки своїм ліпофільним властивостям, вони легко проникають через гемато-енцефалічний бар'єр у центральну нервову систему (ЦНС) плода. ЦНС, безсумнівно, є найбільш важливою системою, на яку пренатально впливає алкоголь.

Ферментні системи, які приймають участь у знешкодженні алкогольних сполук, зокрема алкогольдегідрогеназа, починають синтезуватися печінкою плода лише в другій половині вагітності, а у перші роки життя продукуються у незначній кількості. До того ж, ембріональні тканини не мають зрілих ферментативних систем для метаболізму етанолу. Відсутність чи недостатність ферменту алкогольдегідрогенази в печінці плоду спричинює тривалу циркуляцію етанолу в крові та тканинах з подальшим їхнім пошкодженням [5].

Моделювання на тваринах дають важливу інформацію про те, як саме алкоголь викликає структурні та функціональні пошкодження у плода. Докази змін, викликаних алкоголем, були виявлені протягом всієї вагітності, навіть на ембріональній стадії розвитку. Yelin R. та співав. (2007), ви-

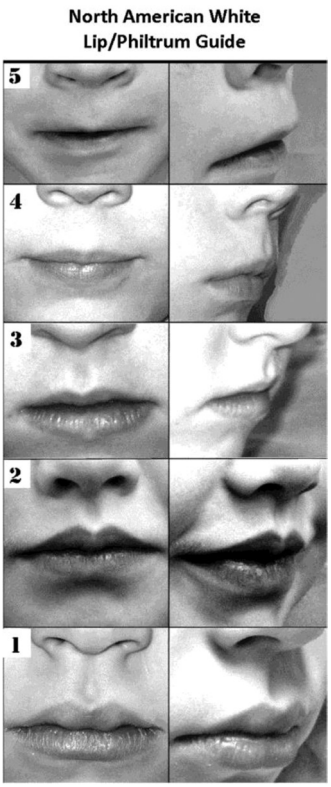

Рис. 3. Оцінка згладженості носо-губної складки у дітей з ФАСП [16]

користовуючи модель ембріону жаби, яка відтворює дуже ранні терміни вагітності, продемонстрували, що алкоголь може викликати порушення розвитку, знижуючи експресію декількох ключових генів, необхідних для розвитку. Це призводить до наслідків, які ідентичні результатам, що спостерігаються при ФАСП, включаючи менший розмір голови (мікроцефалію), аномально маленькі очі (мікрофтальм) та інші очні аномалії, загальну затримку росту і затримку розвитку кишечника. Крім того, високореактивні кисневмісні молекули (активні форми кисню) та потенційно активні форми азоту беруть участь в механізмах, за допомогою яких алкоголь викликає дані порушення розвитку [24].

Численні дослідження показують, що вживання алкоголю вагітною жінкою в перші 4 тижні вагітності викликає прямий цитотоксичний ефект з подальшим високим ризиком загибелі плода або розвитку дефектів нервової трубки [5, 7]. Вплив алкоголю в період від трьох до семи тижнів вагітності викликає затримку клітинної міграції нейронів із зародкового шару, порушення проліферації нейронів, структурну дезорганізацію ЦНС з наступним розвитком функціональної недостатності ЦНС [8].

Візуалізаційні і нейроповедінкові дослідження у дітей з ФАСП показали, що деякі області мозку особливо чутливі до пренатального впливу алкоголю, тоді як інші області, мабуть, відносно менш вразливі. До особливо вразливих ділянок відносяться лобна кора, хвостате ядро, гіпокамп, мозолисте тіло і компоненти мозочка, включаючи передній відділ черв'яка мозочка [21].

Терміни та дози тератогенного внутрішньоутробного впливу алкоголю на плід можуть безпосередньо корелювати з порушеннями в певних ділянках мозку. Наприклад, вплив алкоголю впродовж першого триместру може призводити до пошкодження мозочка, і пов’язаних з цим рухових порушень або формування навичок, тоді як вплив у другому триместрі може стосуватися поведінкової або емоційної дизрегуляції, внаслідок нетипового розвитку мигдалин [15].

Під впливом алкоголю суттєво змінюються й обмінні процеси у плода, у тому числі, відбувається гальмування білкового синтезу та порушення мітозу клітин і їхнього диференціювання. Це підвищує ризик появи хромосомних дефектів і генних мутацій. Дослідження демонструють, що етанол зумовлює зміни у синтезі і/або активності ендогенних антиоксидантів у різних органах, включаючи мозочок та плаценту. Етанол може індукувати оксидативний стрес шляхом безпосереднього утворення вільних радикалів, які реагують з різними клітинними сполуками, або побічно, знижуючи внутрішньоклітинну антиоксидантну здатність, наприклад, зниження рівня глутатіонпероксидази. Оксидативний стрес, спричинений алкоголем, збільшує перекисне окислення ліпідів та пошкоджує молекули білка та ДНК [7].

Пренатальний вплив алкоголю може мати шкідливий вплив через епігенетичні механізми. Це механізми, які змінюють активність (тобто експресію) певних генів без зміни послідовності ДНК генів. Приклади епігенетичних механізмів включають метилювання ДНК і/або зміни способу упаковки ДНК в ядрі клітини в формі комплексів ДНК-білок, тобто хроматину [14, 21].

Тератогенний ефект алкоголю також пов’язаний зі збільшенням проявів внутрішньоутробної гіпоксії та ішемії внаслідок вазоконстрикції зі зменшенням плацентарного кровотоку, зниженням церебрального метаболізму кисню і глюкози, пригніченням дихання і біоелектричної активності мозку [5].

Запрограмована загибель клітин (тобто апоптоз) є важливим процесом для нормального розвитку. Однак, якщо апоптичні процеси запускаються занадто рано, занадто пізно або надмірно, траєкторія розвитку може змінитися. Дослідження in vivo та in vitro продемонстрували, що оксидативний стрес, викликаний алкоголем, може викликати апоптоз, частково за рахунок зниження кількості клітин і активності антиоксидантів. Етанол запускає механізми апоптозу нейронів шляхом блокування проективних ефектів факторів росту нервових клітин. Ці дослідження стали підґрунтям для подальшого вивчення здатності антиоксидантів запобігати пошкодженню плода алкоголем. Lee R. D. та співав. (2005) представили неоднозначні результати, які демонструють, що деякі антиоксиданти можуть частково захищати від викликаного алкоголем порушення розвитку [17].

Крім того, що алкоголь безпосередньо заважає розвитку, існують докази того, що алкогольна абстиненція може завдати шкоди плоду, що розвивається. Цей шлях пошкодження може включати в себе сигнальну молекулу мозку (нейротрансмітер) глутамат і молекули (рецептори), з якими він взаємодіє, зокрема, рецептор N-метил-d-аспартату (NMDA - іонотропний рецептор глутамату, який селективно зв’язує N-метил D-аспартат). Порушення проліферації нейронів відбувається внаслідок антагонізму до рецепторів NMDA. Алкоголь може різко блокувати рецептори NMDA, на які організм реагує збільшенням активності цих рецепторів для компенсації впливу алкоголю. Проте, коли вплив алкоголю припиняється, ця компенсація призводить до надмірної активації рецепторів NMDA. Токсичний вплив етанолу зумовлює неправильне розташування нейронів у мозку і, як наслідок, якісну і кількісну неповноцінність нейронних зв'язків [7, 12, 21].

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

Важливою функціональною системою, яка змінюється внаслідок пренатального впливу алкоголю, є система адгезії клітин L1. Як і інші молекули адгезії, молекула адгезії клітин L1 (L1CAM) допомагає клітинам зв'язуватися один з одним або з іншими великими молекулами поза клітиною, тим самим стимулюючи ріст клітин і забезпечуючи диференціювання функціональних тканин. Відзначається, що у дітей, народжених з мутаціями, які зачіпають молекулу L1, розвиваються вроджені дефекти, подібні до тих, які спостерігаються у дітей з ФАС [23]. Дослідження показали, що навіть низькі концентрації алкоголю, наприклад, після вживання одного напою, можуть вплинути на здатність L1CAM опосередковувати адгезію клітин і зростання аксонів [18].

ФАСП є однією з основних причин психічних та фізичних дефектів у дітей, зокрема, розумової відсталості, розладів поведінки і процесу навчання, а також соціальної дезадаптації. Кількість та серйозність негативних наслідків внутрішньоутробного впливу алкоголю варіюють від ледь помітних до вкрай важких порушень фізичного й неврологічного статусів та у більшості випадків є пожиттєвими [1, 11]. Існує також взаємозв'язок між дозою алкоголю і тератогенним впливом на плід і дитину. Результати досліджень свідчать, що часте вживання етанолу в великих дозах призводить до більш тяжких порушень, при цьому вживання алкоголю в малих дозах веде до поведінкових і когнітивних проблем у дітей [3, 11, 20].

Мета дослідження – представити клінічний випадок ФАСП у новонародженої дівчинки та оговорити питання особливостей перебігу постнатальної адаптації дитини.

Публікація матеріалів погоджена Комісією з біоетики Буковинського державного медичного університету, а усі анамнестичні дані, результати обстежень та фотоматеріали опубліковані за письмовою згодою матері новонародженої дівчинки.

Клінічний випадок. Новонароджена дівчинка від XI вагітності, з приводу якої вагітна жінка не перебувала на обліку, не проходила скринінгові обстеження, палила; від X пологів у 34 тижня гестації у головному передлежанні природнім шляхом на фоні передчасного розриву навколоплідних оболонок, безводного проміжку 160 годин. Вагітній проведена повна антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому. При опитуванні жінки встановлено факт регулярного вживання різноманітних алкогольних напоїв як до, так і під час даної вагітності. Встановити точний об'єм та кратність вживання алкоголю не вдалося.

Матері 31 рік, не працює, не заміжня, зі слів жінки в анамнезі 1 самовільний викидень, усі 9 дітей від попередніх вагітностей народжувалися у фізіологічному терміні гестації та на даний момент є здоровими.

Маса тіла дівчинки при народженні склала 1600 г, довжина тіла – 43 см, обвід голови – 32 см, грудної клітини – 31 см. Стан дитини при народженні розцінений як компенсований за вітальними функціями, оцінка за шкалою Апгар – 8/8 балів, не потребувала проведення реанімаційних заходів.

Відповідно до оцінки нервово-м'язової та фізичної зрілості за новою шкалою Баллард дівчинка набрала 25 балів, що відповідає 33 тижням гестації. При оцінці фізичного розвитку значення маси тіла розташовано нижче 10 центиля, довжини тіла та обводу голови - у межах 10-90 центилі.

При зовнішньому огляді дитини відмічені ознаки дизморфії, а саме, згладжений носогубний жолобок (5 балів), тонка сплощена верхня губа, вкорочені очні щілини (рис. 4).

Рис. 4. Фенотипічні ознаки ФАСП

Незважаючи на компенсований стан дитини при народженні, впродовж наступної доби життя відмічалося поглиблення патологічної неврологічної симптоматики, а саме, зниження м'язового тонусу, пригнічення рефлексів періоду новонародженості, включаючи пошуковий та смоктальний рефлекс, поряд зі зниженою толерантністю до їжі при зондовому вигодовуванні, порушення процесів терморегуляції. Прояви дихальної, серцевої та ниркової недостатності були відсутні.

У загальному аналізі крові на першій добі життя рівень еритроцитів склав 5,4*1012/л, гемоглобіну – 207 г/л, лейкоцитів – 18,7*109/л, паличкоядерних нейтрофілів – 11%, сегметоядерних нейтрофілів – 43 %, лімфоцитів – 38 %, моноцитів – 8 %, нейтрофільний індекс – 0,26. С-реактивний білок – 12 мг/л. Загальноприйняті показники біохімічного аналізу крові – в межах фізіологічної норми. Результати НСГ та УЗД внутрішніх органів – в межах фізіологічної норми.

Враховуючи дані анамнезу (зловживання матір'ю алкоголем до та під час вагітності, відсутність антенатального патронажу та скринінгових обстежень, тривалий безводний проміжок), результати клінічного (дизморфічні риси обличчя, мала маса тіла до терміну гестації, патологіч-

на неврологічна симптоматика) та лабораторного (підвищення рівня прозапальних маркерів), у дитини встановлено клінічний діагноз основний: Р04.3: Ураження плода та новонародженого, обумовлені вживанням алкоголю матір'ю; ускладнення: церебральна депресія; супутній: гестаційний вік 33 тижня, спостереження за новонародженим з підозрою на інфекційний процес.

Дівчинка переведена у відділення інтенсивної терапії новонароджених, у подальшому – у відділення постінтенсивного виходжування зі збереженням охоронного режиму, вигодовування штучною молочною формулою для передчасно народжених дітей у зв'язку зі свідомою відмовою матері від грудного вигодовування. При цьому, мати чуйно та турботливо доглядала за дитиною, ретельно виконуючи усі медичні призначення.

Медикаментозна терапія включала проведення часткового парентерального живлення для покриття фізіологічних потреб у рідині та поживних речовинах з урахуванням стадії метаболічної адаптації та об'єму ентерального живлення. У динаміці лікування також призначено препарат з включенням вітаміну Д та препарат для покращення формування фізіологічної мікрофлори кишківника.

Враховуючи дані про тривалий безводний проміжок та підвищений рівень прозапальних маркерів призначена стартова емпірична антибіотикотерапія комбінацією препаратів пеніцилінового та аміноглікозидного рядів у вікових дозах відповідно до маси тіла, які були відмінені через 48 годин у зв'язку з покращенням соматичного та неврологічного статусів та зменшенням прозапальних маркерів до меж вікової норми.

Через 18 діб дівчинка у задовільному стані з позитивною динамікою маси тіла була виписана додому під спостереження сімейного лікаря з рекомендаціями щодо необхідності включення даної дитини до програми катамнестичного спостереження з ретельною оцінкою фізичного та нервово-психічного розвитку із залученням мультидисциплінарної команди спеціалістів, включаючи педіатра, невролога дитячого, психіатра дитячого, генетика, логопеда, ерготерапевта та фізіотерапевта тощо.

Висновок

Постановка діагнозу ФАСП – це складний медичний діагностичний процес, який найкраще виконується за допомогою структурованого міждисциплінарного підходу потужної клінічної команди, яка складається зі спеціалістів різного профілю зі взаємодоповнюючим досвідом, кваліфікацією та навичками. Неможливо переоцінити важливу роль лікаря-неонатолога у виявленні дітей з ФАСП з послідовним наданням їм первинної медичної допомоги та розробленням професійного діагностичного маршруту, спрямування до служби катамнестичного спостереження та подальшої реабілітації.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Бахшиева С, Зорина Е, Мудрова Л, Гришкевич Н. Критерии фетального алкогольного синдрома и предупреждение нарушений развития детей. Врач. 2015;1:58-9.

2. Борис ОМ. Сучасні підходи до профілактики ризиків, спричинених вживанням психоактивних речовин вагітними в Україні. Здоровье женщины. 2014;10:20-5.

3. Бурина ЕА, Исурина ГЛ. Обучение врачей в рамках программы профилактики фетального алкогольного синдрома. Медицинская психология в России [Интернет]. 2018[цитировано 2020 Окт 12];10(1):1-9. Доступно: http://www.medpsy.ru/mprj/archiv_global/2018_1_48/nomer01.pdf doi: 10.24411/2219-8245-2018-11110.

4. Гриньова МВ, редактор. Здоров'я людини: теоретичні, практичні та методичні аспекти. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. Полтава: Астрая; 2015. Трамбовецька ТС, Корчан НО. Вплив алкоголю на вагітність. с. 128-9.

5. Гурова М, Проценко Е, Домбровская Е, Сысоева Н, Кизилова И. Фетальный алкогольный синдром у ребенка первого года жизни. Врач. 2017;8:50-3.

6. Євтушок ЛС, Зимак-Закутня НО, Долгов ВБ, Коваль РІ, Куліковський ЯА, Плотка ЛД, та ін. Покращення раннього виявлення дітей, які зазнали пренатального впливу алкоголю. Клінічна генетика і перинатальна діагностика. 2013;1:93-4.

7. Зиматин СМ, Бонь ЕИ. Фетальний алкогольний синдром: диагностика. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013;1:5-11.

8. Кузнецова ОС, Чернышев АВ. Проблема фетального алкогольного синдрома в период пренатального развития плода (по данным литературы). Вестник российских университетов. 2014;19(2):758-60.

9. Легонькова СВ, Пальчик АБ, Софронова ГИ. Фетальный алкогольный синдром: клинические, нейрофизиологические, возрастные и этнические аспекты. Наука о жизни и здоровье. 2010;1:51-3.

10. Маранян АЮ, Малков ФС, Аталян АВ. Современные походы и методы диагностики фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2019[цитировано 2020 Сен 5];4. Доступно: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29083

11. Протопопова НВ, Колесникова ЛИ, Марянян АЮ. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений. Acta Biomedica Scientifica. 2013;6:187-92.

12. Шилко ВИ, Малахова ЖЛ, Бубнов АА. К патогенезу фетального алкогольного синдрома. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011;3:55-8.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs)[Internet]. 2019[cited 2020 Sep 4]. Available from: https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html

14. Eberhart JK, Parnell SE. The Genetics of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2016;40(6):1154-65. doi: 10.1111/acer.13066.

15. Glass L, Mattson SN. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Case Study. Journal of pediatric neuropsychology. 2017;3(2):114-35. doi: 10.1007/s40817-016-0027-7

16. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics[Internet]. 2016[cited 2020 Aug 29];138(2):e20154256. Available

KEY TITLE: NEONATOLOGIÂ, HÌRURGIÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)

from: https://pediatrics.aappublications.org/content/138/2/e20154256.long doi: 10.1542/peds.2015-4256.

17. Lee RD, An SM, Kim SS, Rhee GS, Kwack SJ, Seok JH, et al. Neurotoxic effects of alcohol and acetaldehyde during embryonic development. J Toxicol Environ Health A. 2005;68(23-24):2147-62. doi: 10.1080/15287390500177255.

18. Ramanathan R, Wilkemeyer MF, Mittal B, Perides G, Charness ME. Alcohol inhibits cell-cell adhesion mediated by human L1. J Cell Biol. 1996;133(2):381-90. doi: 10.1083/jcb.133.2.381.

19. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. Neuropsychol Rev. 2011;21(2):73-80. doi: 10.1007/s11065-011-9166-x.

20. Roozen S, Peters GY, Kok G, Townend D, Nijhuis J, Koek G, et al. Systematic literature review on which maternal alcohol behaviours are related to fetal alcohol spectrum disorders (FASD). BMJ Open [Internet]. 2018[cited 2020 Sep 19];8(12):e022578. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/8/12/e022578.long doi: 10.1136/bmjopen-2018-022578.

21. Warren KR, Hewitt BG, Thomas JD. Fetal alcohol spectrum disorders: research challenges and opportunities. Alcohol Res Health. 2011;34(1):4-14.

22. Williams JF, Smith VC. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Pediatrics[Internet]. 2015 [cited 2020 Nov 1];136(5):e1395-406. Available from: https://pediatrics.aappublications.org/content/136/5/e1395.long doi: 10.1542/peds.2015-3113.

23. Yeaney NK, He M, Tang N, Malouf AT, O'Riordan MA, Lemmon V, et al. Ethanol inhibits L1 cell adhesion molecule tyrosine phosphorylation and dephosphorylation and activation of pp60(src). J Neurochem. 2009;110(3):779-90. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06143.x.

24. Yelin R, Kot H, Yelin D, Fainsod A. Early molecular effects of ethanol during vertebrate embryogenesis. Differentiation. 2007;75(5):393-403. doi: 10.1111/j.1432-0436.2006.00147.x.

ФЕТАЛЬНЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СПЕКТР НАРУШЕНИЙ: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Г. Бабинцева[1], Ю.Д. Годованец[1], А.М. Кобилянская-Васильева[1], А.В. Петров[2]

Буковинский государственный медицинский университет[1]
КНП «Городская больница №1» Черновицкого городского совета[2]
(г. Черновцы, Украина)

Резюме. По данным статистики, во многих странах мира от 3 до 10 % женщин злоупотребляют алкогольными напитками во время беременности, что приводит к формированию фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСП) / Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). Данная дефиниция включает в себя фетальный алкогольный синдром (ФАС) / Fetal Alcohol Syndrome (FAC); частичный фетальный алкогольный синдром (ЧФАС) / Partial Fetal Alcohol Syndrome (PFAS); расстройства неврологического развития, связанные с алкоголем / Alcohol-related Neurodevelopmental Disorder (ARND) и врождённые пороки развития, связанные с алкоголем / Alcohol-related Birth Defects (ARBD).

В соответствии с критериями Центра контроля и профилактики заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) основными критериями ФАСП являются дисморфология лица (сглаживание носогубного желобка, плоская верхняя губа, укорочение глазной щели), задержка роста (анте- или постнатальная масса тела или длина тела ≤ 10 перцентиля), функциональные расстройства нервной системы (глобальный когнитивный дефицит, дисфункция мелкой моторики, расстройство дефицита внимания и гиперактивности, сенсорные нарушения, дефицит памяти, проблемы социальной адаптации); структурные расстройства нервной системы (окружность головы ≤ 10 перцентиля (или ≤ 3 перцентиля для детей с массой тела ≤ 10 перцентиля) или клинически значимые аномалии мозга при нейровизуализации). Сочетание данных признаков с употреблением матерью алкоголя во время беременности в анамнезе лежат в основе диагностики ФАСП.

По данным исследователей, основные патогенетические звенья ФАСП связанны с токсическим воздействием этанола на метаболизм плода, а именно, активацией процессов оксидативного стресса и снижением интенсивности антиоксидантной защиты; снижением экспрессии генов, которые необходимы для развития; активацией процессов апоптоза нервных клеток; задержкой клеточной миграции нейронов и нарушением их пролиферации на фоне недостаточно активной фер-

FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDERS: LITERATURE DATA AND A CLINICAL CASE

A.G. Babintseva[1], Yu.D. Hodovanets[1], A.M. Kobylianska-Vasilyeva[1], A.V. Petrov[2]

Bukovinian State Medical University[1]
Municipal Nonprofit Institution «Municipal Hospital №1» Chernivtsi Municipal Council [2]
(Chernivtsi, Ukraine)

Summary. According to statistical data, from 3 to 10% of women in many countries of the world abuse alcohol during pregnancy which results in the formation of fetal alcohol spectrum disorders (FASDs). The definition includes fetal alcohol syndrome (FAS); Partial Fetal Alcohol Syndrome (PFAS); Alcohol-related Neurodevelopmental Disorders (ARND) Alcohol-related Birth Defects (ARBD).

According to the criteria of the Center for Disease Control and Prevention, (CDCP, USA) the major FASDs features are facial dysmorphology (smoothing of the nasolabial groove, flat upper lip, shortened eyelid openings); growth retardation (ante- or postnatal body weight or body length ≤ 10 percentiles); functional disorders of the nervous system (global cognitive deficiency, minor movement dysfunction, attention deficiency disorder and hyperactivity, sensor disorders, memory deficiency, social adaptation problems); structural disorders of the nervous system (head circumference ≤ 10 percentile (or ≤ 3 percentile for children with body weight ≤ 10 percentile) or clinically significant cerebral abnormalities found by neurovisualization). Combination of the above mentioned signs with maternal alcoholism during pregnancy in anamnesis underlies FASD diagnostics.

According to the findings of certain researchers the major pathogenic links of FASDs are associated with ethanol toxic effect on the fetal metabolism, that is, activation of oxidative stress processes and decreased intensity of antioxidant protection; reduced expression of genes essential for development; activation of nerve cells apoptosis; delay of the cellular neuron migration and disorders of their proliferation against insufficiently active enzymatic system of the liver participating in ethanol neutralization.

The article presents a clinical case of FASDs in a newborn girl born from XI pregnancy; a pregnant woman who was not registered concerning pregnancy, did not undergo screening examinations, smoked and drank regularly. The girl was born after X physiological labor in 34 weeks of gestation after preterm rupture of the amniotic sac and anhydrous period of 160 hours. Complete antenatal prevention of respiratory distress-syndrome was performed.

ментативной системы печени, которая принимает участие в обезвреживании этанола.

В статье представлен клинический случай ФАСП у новорожденной девочки, которая родилась от XI беременности, по поводу которой женщина не состояла на учёте, не проходила скрининговые обследования, курила, регулярно употребляла алкоголь; от X родов в 34 недели гестации естественным путем на фоне преждевременного разрыва околоплодных оболочек, безводного промежутка 160 часов. Беременной проведена полная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома.

Масса тела девочки при рождении составила 1600 г, длина тела – 43 см. Состояние ребёнка при рождении расценено как компенсированое, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Согласно оценке нервно-мышечной и физической зрелости по новой шкале Баллард девочка набрала 25 баллов, что соответствует 33 неделям гестации. При оценке физического развития значения массы тела находилось ниже 10 центиля, длина тела и окружность головы – в пределах 10-90 центилей. При внешнем осмотре ребенка отмечены признаки дизморфии, а именно, сглаженный носогубной желобок (5 баллов), тонкая уплощённая верхняя губа, укороченные глазные щели. Течение постнатальной адаптации у ребёнка осложнилось патологической неврологической симптоматикой в виде проявлений синдрома угнетения. После оказания комплексной медицинской помощи девочка в удовлетворительном состоянии выписана домой с рекомендациями о необходимости включения данного ребёнка в программу катамнестического наблюдения с тщательной оценкой физического и нервно-психического развития.

Постановка диагноза ФАСП – это сложный медицинский диагностический процесс, который лучше всего выполняется с помощью структурированного междисциплинарного подхода мощной клинической команды, состоящей из специалистов разного профиля с взаимодополняющим опытом, квалификацией и навыками. Невозможно переоценить важную роль врача-неонатолога в выявлении детей с ФАСП с последовательным предоставлением им первичной медицинской помощи и разработкой профессионального диагностического маршрута, направление в службу катамнестического наблюдения и дальнейшей реабилитации.

Ключевые слова: новорожденный; фетальный алкогольный спектр нарушений; фетальный алкогольный синдром; патогенез; клинический случай.

The body weight of the girl at birth was 1600 g, the body length – 43 cm. The child's condition at birth was assessed as compensated by vital functions, and Apgar score was 8/8. According to the assessment of the nervous-muscular and physical maturation by the New Ballard Score the girl was estimated 25 corresponding to 33 weeks of gestation. Assessment of physical development found the body mass value lower than 10 centile, the body length and head circumference – within the range of 10-90 centile. During physical examination dysmorphic signs were determined including smoothed nasolabial groove (5 points), thin flat upper lip, and shortened eyelid openings. The course of postnatal adaptation of the neonate was complicated by neurological symptoms manifested by the signs of inhibition syndrome. After comprehensive medical aid was provided, the girl was discharged from hospital in a satisfactory condition with recommendations about the necessity of including the child into the catamnestic follow-up with careful assessment of its physical and nervous-psychic development.

Diagnostics of FASDs is a complicated medical diagnostic process which is best ensured by means of a structural interdisciplinary approach of a strong clinical team consisting of specialists of various areas with mutually complementary experience, qualification and skills. An important role of a neonatologist in detection of children with FASDs is hardly overestimated concerning consistent provision of medical first aid and development of a professional diagnostic way, referral to catamnestic follow-up service and further rehabilitation.

Keywords: Neonate; Fetal Alcohol Spectrum Disorders; Fetal Alcohol Syndrome; Pathogenesis; Clinical Case.

Контактна інформація:
Бабінцева Анастасія Геннадіївна - доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна).
Контактна адреса: площа Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
Контактний телефон: +38 (050) 6662230.
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
Scopus (Author) ID: https://www.scopus.com/authid/detail.ri?authorid=57201633922

Контактная информация:
Бабинцева Анастасия Геннадиевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины, Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина).
Контактный адрес: площадь Театральная, 2, г. Черновцы, 58002, Украина.
Контактный телефон: +38 (050) 6662230.
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
Scopus (Author) ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922

Contact Information:
Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, PhD, MD, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
Contact Address: Teatralna Square, 2, Chernivtsi, 58000, Ukraine.
Contact Phone: +38 (050) 6662230.
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-3859-6431
Researcher ID: http://www.researcherid.com/rid/F-7720-2017
Scopus (Author) ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=57201633922

© А.Г. Бабінцева, Ю.Д. Годованець, А.М. Кобилянська-Васільєва, А.В. Петров, 2020

© A.G. Babintseva, Yu.D. Hodovanets, A.M. Kobylyanska-Vasylieva, V.A. Petrov, 2020

Надійшло до редакції 15.09.2020 р.
Підписано до друку 20.11.2020 р.