

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНЗДРАВА РФ

На правах рукописи

Марянян Анаит Юрьевна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ
СЛАБОАЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ НА СИСТЕМУ
«МАТЬ-ВНЕЗАРОДЫШЕВЫЕ ОРГАНЫ-ПЛОД» И ЗДОРОВЬЕ
НОВОРΟЖДЁННЫХ И ДЕТЕЙ**

(14.01.01 - Акушерство и гинекология)

**Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:

Колесникова Любовь Ильинична –
член-корр. РАН,
д-р мед. наук, профессор

Протопопова Наталья Владимировна –
д-р мед. наук, профессор

Иркутск

2015

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	8
<i>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</i>	18
1.1 Употребление алкоголя во время беременности и его влияние на гестационный процесс.....	18
1.2 Влияние алкоголя на систему «мать–плацента–плод».....	31
1.3 Изменения эндокринной системы и биоэлементного статуса бере- менных женщин, употреблявших алкоголь.....	34
1.4 Система «липเปอร์оксидация–антиоксидантная защита» и глутатио- на беременных женщин, употребляющих алкоголь.....	38
1.5 Морфологические изменения в плаценте под влиянием алкоголя.....	39
1.6 Здоровье детей, рождённых от матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде.....	43
1.7 Профилактика употребления алкоголя при планировании беремен- ности и в пренатальном периоде.....	49
<i>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	56
2.1 Материалы исследования.....	56
2.2 Методы исследования.....	63
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	63
2.2.2 Методы оценки состояния плода.....	66
2.2.3 Патогистологическое исследование последа.....	68
2.2.4 Статистические методы исследования.....	69
<i>Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН, УПОТРЕБ- ЛЯВШИХ И НЕ УПОТРЕБЛЯВШИХ АЛКОГОЛЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ</i>	71

<i>Глава 4. МЕТОДЫ СКРИНИНГА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ</i>	
<i>ГРУППЫ РИСКА БЕРЕМЕННЫХ ПО РОЖДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ФАС И</i>	
<i>ФАСН.....</i>	<i>93</i>
4.1 Алкогольное поведение женщины до и во время беременности.....	100
4.1.1 Оценка эффективности методов скрининга, применяемых для	
выявления группы риска беременных по рождению детей с	
фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным	
спектром нарушений.....	105
4.1.2 Планирование беременности женщинами, употреблявшими	
алкоголь в течение настоящей беременности в малых и	
умеренных дозах.....	123
4.2 Курение женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде	
в малых и умеренных дозах.....	127
<i>Глава 5. СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕН-</i>	
<i>НОСТИ ГОМЕОСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ УПОТРЕБЛЯВШИХ</i>	
<i>АЛКОГОЛЬ В МАЛЫХ И УМЕРЕННЫХ ДОЗАХ.....</i>	<i>130</i>
5.1 Гормональная функция плаценты у женщин, употреблявших алко-	
голь во время беременности в малых и умеренных дозах.....	130
5.2 Результаты патогистологического исследования плаценты у жен-	
щин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и	
умеренных дозах.....	147
5.3 Исследование содержания продуктов перекисного окисления ли-	
пидов и антиоксидантной защиты у беременных, употреблявших	
алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах.....	151
5.4 Исследование содержания биоэлементов у беременных, употреб-	
лявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных	
дозах.....	159
<i>Глава 6. ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ И УМЕРЕННЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ НА РАЗ-</i>	
<i>ВИТИЕ ПЛОДА И ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И</i>	
<i>ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....</i>	<i>164</i>

6.1 Особенности течения раннего неонатального периода и характеристика новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах в пренатальном периоде.....	164
6.2 Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов и компонентов антиоксидантной защиты у новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах.....	178
6.3 Исследование содержания биоэлементов у новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах.....	186
6.4 Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах.....	190
<i>Глава 7. ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ О ПРОБЛЕМЕ ТЕРАТОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ПЛОД</i>	212
7.1 Оценка знаний студентов по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод. Тренинг как один из методов обучения по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод.....	227
7.2 Отношение студентов Иркутского государственного медицинского университета к алкоголю и никотину.....	232
7.3 Методы лечебно-профилактических мероприятий для беременных. Перинатальные риски по рождению детей с врождёнными аномалиями развития, ФАС и ФАСН.....	244
Заключение.....	249
Выводы.....	276
Практические рекомендации.....	280
Список литературы.....	281

Список сокращений и условных обозначений

АгДГ	ацетальдегидрогеназа
АДГ	алкогольдегидрогеназа
АльдГ	альдегидрогеназа
АОА	антиокислительная активность
АОЗ	антиокислительная защита
АРД	аномалия родовой деятельности
АСП	алкогольный синдром плода
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
АФП	альфа-фетопротеин
ВА	витамин
ВМС	внутриматочные спирали
ВОЗ (WHO)	Всемирная организация здравоохранения
ВПР	врожденный порок развития
ВПС	врожденный порок сердца
ВУИ	внутриутробная инфекция
ВЗМОТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГБП	гемолитическая болезнь плода
ГИЭ	гипоксически ишемическая энцефалопатия
ГГНС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГПО	глутатионпероксидаза
ГР	глутатионредуктаза
Д. м.	деонтология медицинская
ДГЭА-с	дегидроэпиандростерон-сульфат
ДИ	дискриминантный анализ
ДК	диеновые конъюгаты
ДСММ	дискоординированные сокращения мышцы миометрия
ДЦП	детский церебральный паралич
ДА	дискриминантный анализ
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЖДА	железодефицитная анемия
ИР	индекс резистентности
ИФА	иммуноферментный анализ
КД-СТ	кетодиены и сопряженные триены

КЛДФ	канонические линейные дискриминантные функции
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КТГ	кардиотокография
ЛДФ	линейные дискриминантные функции
ЛКФ	линейные классификационные функции
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
МДА	малоновый диальдегид
МСДЭ	множественные стигмы дизэмбриогенеза
МХА	маркер хромосомной аномалии
НР	новорожденный
НФПК	нарушение фетоплацентарного комплекса
РБР	размеры большого родничка
ОАЗ	общая антиокислительная защита
ОАС	опиатный абстинентный синдром
ОГ	окружность головы
ОГК	окружность грудной клетки
ОС	оксидативный стресс
ПГИ	патогистологическое исследование
ПОЛ-АОЗ	перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита
РДС	респираторный дистресс синдром
СДВГ	синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СДЭ	стигмы дизэмбриогенеза
СОД	супероксиддисмутаза
СОЛ	степень окисленности липидов
ТТП	транзиторное тахипноэ
ТБК-АП	тиобарбитуровая кислота-активный продукт
ТТГ	тиреотропный гормон
Т3 св.	свободная фракция трийодтиронина
Т4 св.	тироксин
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАС	фетальный алкогольный синдром
ФАСН	фетальный алкогольный спектр нарушений
ХГЧ	хорионический гонадотропин
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЯМРТ	ядерно-магнитно-резонансная томография

<i>ADH</i>	алкогольдегидрогеназа
<i>ALDH</i>	ацетальдегиддегидрогеназа
<i>ARBD</i>	Alcohol Related Birth Defects Feta – врожденные дефекты, вызванные пренатальным воздействием алкоголя
<i>ARND</i>	Alcohol Related Neuro developmental Disorder – психоневрологические нарушения, вызванные пренатальным воздействием алкоголя
<i>CDC</i>	центр по контролю и профилактике заболеваний США
<i>FAE</i>	Fetal Alcohol Effects – фетальные алкогольные эффекты
<i>FAS</i>	Fetal Alcohol Syndrome – фетальный алкогольный синдром
<i>FASD</i>	Fetal Alcohol Spectrum Disorders – фетальный алкогольный спектр нарушений
<i>MEOS</i>	микросомальная система
<i>VIP</i>	вазоактивный кишечный пептид
<i>АЛТ</i>	аланинаминотрансфераза
<i>HAD⁺</i>	кофактор никотинамидадениндинуклеотид
<i>PAPP-A</i>	плацентарный протеин-А

Введение

Актуальность темы

Причиняемый алкоголем вред выходит далеко за рамки физического и психологического здоровья человека, употребляющего алкоголь. Употребление алкоголя матерью во время беременности и его воздействие на развивающийся плод являются серьёзной проблемой здравоохранения во всём мире (Балашова Н., Волкова Е.Н. и др., 2012; Малахова Ж.Л., Шилко И.В. и др., 2012; Balashova T.N., 2008; Popova S. et al., 2014).

Упоминание о вреде употребления алкоголя во время беременности можно проследить в религиозных источниках, произведениях литературы, живописи, сообщениях врачей и общественных деятелей, начиная с XVIII в. Однако впервые воздействие алкоголя на плод было описано в научной литературе в середине XX в. P. Lemoine et al. (1968). Ученые обследовали 127 детей, родившихся в семьях алкоголиков и имевших различные аномалии. Более детально воздействие алкоголя на плод было изучено K.L. Jones et al. (1973), которые дали ему название «фетальный (плодный) алкогольный синдром» (ФАС).

Дальнейшие исследования показали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить к ФАС, а также вызывать менее выраженные дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения фетального алкогольного спектра (ФАСН) (CDC, 2004). ФАС представляет собой сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся ante- и постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, которые встречаются у младенцев, родившихся от женщин, употреблявших алкоголь во время беременности. Эти психические и физические дефекты проявляются при рождении ребенка и остаются у него на всю жизнь, не проходят с возрастом и являются главной причиной нарушений умственного развития, которые можно предотвратить в 100% случаев (CDC, 2004).

Ряд авторов в своих работах показывают, что дети, рожденные от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, подвержены целому ряду нервных и психических расстройств, хуже развиваются и чаще болеют

(Солонский А.В., 2006; Гуммель К.К. и соавт., 2007; Солонский А.В., 2008; Коновалова В.В. и соавт., 2009; Кузнецова Т.А. и соавт., 2011; Пальчик А.Б. и др., 2011; Reily E.P. et al., 2005).

Результаты исследования В. Воннег с соав. (2007) показали, что врачи, особенно врачи акушеры-гинекологи, являются для женщин наиболее значимым источником информации о здоровье и беременности: женщины в большей степени склонны следовать **их** советам, чем информации из таких источников, как СМИ, специальная литература, реклама, близкие и друзья. Показательно, что 75% женщин, прекративших употреблять алкоголь после того, как узнали о беременности, сообщили, что на их решение повлиял врач акушер-гинеколог (Балашова Т.Н., 2008; Balashova T.N., 2012).

Проводя краткосрочное вмешательство по поводу употребления алкоголя женщиной, врач акушер-гинеколог может предотвратить необратимые врожденные нарушения и инвалидность ребенка (Chudley A. et al., 2005).

В работе с беременными женщинами используются такие скрининговые инструменты, как опросники T-ACE и TWEAK (Балашова Т.Н. и др., 2012; Sampson P.D. et al., 1997; Chang G. et al., 1999).

В последние несколько десятилетий внимание специалистов в области теоретической медицины практиков сфокусировано на исследовании роли системы липопероксидации–антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), с которой тесно связаны не только представления о нарушении редокс-статуса целостного организма, но и генерация многочисленных биологически активных соединений, играющих эссенциальную роль в метаболизме (Колесникова Л.И. и соавт., 2002; Меньщикова Е.Б., 2008; Колесникова Л.И. и соавт., 2011; Lash L.H., 2007; Niki E., 2009; Jiang Z., 2011; Oakley A., 2011).

В связи с этим представляется весьма вероятной и роль системы нейроэндокринной регуляции, которая определяет совокупность адаптивных и дизадаптивных реакций целостного организма на системном и метаболическом уровнях (Смирнов А.Н., 2006) и биоэлементного статуса, регулирующего активность подавляющего числа ферментов, содержание которых может быть

маркером различных нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса, приводящего к патологическим состояниям новорождённых, но также оказывать влияние на их закрепление, прогрессирование или минимизацию (Федоров Б.А. и соавт., 2011; Колесникова Л.И. и соавт., 2012; Lodge J.K., 2008; Yamaoka S. et al., 2008; Kaya N.E., 2009; Rimbach G. et al., 2010).

Приведённые выше теоретические представления о роли некоторых ключевых системных метаболических механизмов в качестве потенциальных факторов в возникновении и развитии ФАС и ФАСН у новорождённых, родившихся от женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности, позволят найти пути к профилактике этих патологических состояний.

Степень разработанности темы исследования

Проведен углублённый анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся данной темы.

В настоящее время имеются литературные данные, свидетельствующие о тератогенном влиянии алкоголя на эмбрион, плод, новорождённого, детей (в большей степени у злоупотребляющих различной крепости алкоголем женщин), *но* нет публикаций, посвящённых влиянию слабоалкогольных напитков.

Важность проблемы ***на мировом уровне*** подтверждается инициативой ВОЗ международного исследования по распространенности ФАСН и перинатального воздействия алкоголя на плод более чем в 10 странах мира.

В России, за исключением нескольких городов, не выставляется диагноз ФАС и ФАСН по разным причинам (недостаточность информирования врачей и населения, отсутствие профилактики для как можно более раннего выявления группы риска женщин по рождению детей с врожденными аномалиями развития, в том числе ФАС и ФАСН и т. д.).

Выявлено, что большинство врачей (акушеры-гинекологи, неонатологи, психиатры, педиатры, неврологи) недостаточно информированы о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод, в частности, о проблеме фетального

алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений, поэтому крайне важным является обучение врачей акушеров-гинекологов, наркологов, клинических психологов и других специалистов, работающих с женщинами детородного возраста и с беременными женщинами. Также необходимо разработать эффективные методы обучения врачей и студентов с включением вопросов ФАС и ФАСН в циклы последипломного образования врачей всех специальностей и в учебную программу студентов высших учебных заведений.

Целью работы явилось установление влияния различных доз слабоалкогольных напитков у женщин до и во время беременности на процессы ПОЛ-АОЗ, биоэлементный статус и систему нейроэндокринной регуляции для оценки состояния плода, здоровья новорожденных и детей первого года жизни.

Задачи исследования:

1. Провести оценку социально-анамнестического, акушерско-гинекологического, поведенческого статусов женщин, употреблявших **слабоалкогольные напитки** до и в различные сроки беременности.
2. Определить особенности течения беременности и исходы родов, послеродового периода у женщин, употреблявших **слабоалкогольные напитки** в пренатальном периоде, **в зависимости от доз**.
3. Оценить состояние фетоплацентарного комплекса у женщин, употреблявших **слабоалкогольные напитки** в пренатальном периоде, **в зависимости от доз**.
4. Исследовать состояние процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты, биоэлементного статуса и системы нейроэндокринной регуляции у женщин, употреблявших **различные дозы слабоалкогольных напитков** в пренатальном периоде, и у новорожденных.
5. Установить **дозозависимость** влияния употребления **слабоалкогольных напитков** в пренатальном периоде на развитие плода и показатели здоровья новорожденных и детей первого года жизни.

6. Выявить наиболее эффективные методы скрининга, применяемые у женщин до и во время беременности, с целью формирования групп риска по рождению детей с аномалиями развития.
7. Разработать методы информирования врачей и студентов-медиков по проведению лечебно-профилактических мероприятий у женщин, употреблявших алкоголь до и в различные сроки беременности, направленных на снижение негативного воздействия алкоголя на течение беременности, состояние плода, новорожденного и детей первого года жизни.

Научная новизна

Выявлено, что женщины, употреблявшие *слабоалкогольные напитки* до и в различные сроки беременности, с одинаковой частотой встречаются как в городской, так и сельской местности. Сочетание приёма *слабоалкогольных напитков и курения* оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и исходов родов, выражающееся в аномалиях родовой деятельности, преждевременных родах, субинволюции матки в послеродовом периоде и тяжёлом состоянии новорождённых.

Доказано, что при оценке состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* в пренатальном периоде, регистрируется развитие окислительного стресса даже при приёме малых доз.

Новыми являются данные, что у женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* в пренатальном периоде, отмечается дисбаланс биоэлементного статуса с восстановлением до контрольных значений в послеродовом периоде.

Впервые показано, что для женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки*, характерно увеличение, особенно в группе *умеренно пьющих*, уровней гормонов, имеющих важное значение в функционировании фетоплацентарного комплекса (АФП, ХГЧ, β -ХГЧ, PAPP-A, E2, T).

Установлено, что у новорождённых, родившихся от *мало и умеренно пьющих* матерей, отмечается снижение активности системы АОЗ, а также дисбаланс биоэлементного статуса.

Приоритетным являются данные о том, что проявления поражений ЦНС у детей, родившихся от матерей, употреблявших *слабоалкогольные напитки* во время беременности, в возрасте 12 месяцев характеризуются снижением весоростовых показателей и неврологическими симптомами (судорожный синдром, задержка темпов моторного развития, задержка развития речи, множественные стигмы дизэмбриогенеза, алкогольная фетопатия, ВПР ЦНС).

Впервые оценены методы скрининга женщин репродуктивного возраста и беременных, употреблявших *слабоалкогольные напитки*, для выявления развития осложнений течения беременности, родов и формирования групп риска по рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные расширяют представление о роли системы нейроэндокринной регуляции и ПОЛ-АОЗ в механизмах развития осложнений беременности, родов, врождённых патологий новорождённых и детей первого года жизни, при употреблении женщинами слабоалкогольных напитков в пренатальном периоде.

Результаты проведенного исследования позволяют:

внедрить методы скрининга для выявления групп риска по рождению детей с ФАС и ФАСН среди женщин репродуктивного возраста и у беременных (опросники ТОСО, ТОПАС, АУДИТ);

внедрить в практическую деятельность акушеров-гинекологов методы, позволяющие проводить профилактику ФАС и ФАСН с предоставлением необходимой информации будущим матерям о пагубном влиянии алкоголя на плод и на новорождённых (брошюры, подробная информация о влиянии алкоголя на плод в обменных картах беременных с указанием понятия «доза алкоголя» и т.д.).

Результаты исследования и основные рекомендации внедрены в учебный процесс и используются при обучении студентов лечебного факультета, подготовке врачей-интернов и клинических ординаторов кафедры акушерства и

гинекологии Иркутского государственного медицинского университета, а также в практической работе Иркутского областного перинатального центра и Иркутского городского перинатального центра.

Методология и методы исследования

Настоящая работа основана на результатах проведенного опроса беременных женщин и женщин в послеродовом периоде с помощью инструментов скрининга (ТОСО, ТОПАС, АУДИТ). Проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования беременных, женщин в послеродовом периоде, новорождённых и детей первого года жизни (ОАК, коагулограмма, биохимические показатели, УЗИ, КТГ, ЭКГ) определялись концентрации гормонов, уровень показателей системы ПОЛ-АОЗ в крови, содержание биоэлементов в сыворотке крови; осуществлялись патогистологические исследования плаценты и статистический анализ полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Употребление *слабоалкогольных напитков* до и во время беременности *в малых и умеренных дозах* повышает частоту соматической патологии у женщин, оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и роды (преждевременные роды, тяжёлая асфиксия, ВПС, аномалии родовой деятельности). Наиболее неблагоприятное влияние оказывает сочетание приёма *слабоалкогольных напитков и курения*.
2. У женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* до и во время беременности, отмечается перестройка функционирования системы нейроэндокринной регуляции фетоплацентарного комплекса, заключающееся в увеличении уровней гормонов гипофизарно-яичниковой системы (E_2 , T), повышении концентраций $АФП$, $ХГЧ$, β - $ХГЧ$, $РАРР$ - A на фоне возрастания активности гипофизарно-тиреоидного звена, преимущественно за счёт повышенного уровня свободного тироксина (св.Т4), которые были наиболее

выражены в группе *умеренно пьющих* женщин по сравнению с *непьющими и мало пьющими*.

3. *Слабоалкогольные напитки в зависимости от дозы* оказывают влияние на гормональную функцию фетоплацентарного комплекса, метаболизм гормонов щитовидной железы матери (влияние более выражено у *умеренно пьющих* женщин).
4. Приём *слабоалкогольных напитков* во время беременности вызывает развитие оксидативного стресса у беременных *независимо от дозы алкоголя* и у новорождённых – *при умеренном употреблении слабоалкогольных напитков* матерью. У новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности, развиваются выраженные нарушения в системе АОЗ (снижение уровней α -токоферола, GSH, активности ферментов ГР, ГТ, ГПО). Изменение биоэлементного статуса (Mg, Cu, Fe, Ca, Zn) в сыворотке крови новорождённых *независимо от дозы слабоалкогольного напитка* более выражено, чем в сыворотке крови у матери.
5. *Употребление слабоалкогольных напитков* в пренатальном периоде способствует снижению весоростовых показателей и *возникновению поражений ЦНС*, которые диагностируются к 12 месяцам жизни у детей в виде задержки темпов моторного развития, речи, стигм дизэмбриогенеза и алкогольной фетопатии.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов.

Статистическая обработка результатов. В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc., США (правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). При статистическом анализе данных различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Материалы диссертации доложены на: Международной виртуальной интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Красноярск, 2012); Международной конференции «Акушерство и гинекология. Старые проблемы – новые решения» (Иркутск, 2012); Иркутской областной конференции (Иркутск, 2012); Российско-французской конференции по предотвращению потребления алкоголя во время беременности (Москва, посольство Франции, 2012); I Международной научно-практической интернет-конференции «Психология развития и стагнации личности в рамках современного общества» (Новокузнецк, 2013); III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации» (Казань, 2013); областной научно-практической конференции «Профилактика детского подросткового алкоголизма в образовательном учреждении» (Иркутск, 2013); II Международной научно-практической интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы» (Новокузнецк, 2013); Международной научной конференции «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (Москва, 2013); Международной научной конференции «3^e Colloque International SAF France» (Франция, Париж, 2013); Международной научной конференции «Journées de la prevention. Paris- Centre universitaire des Saints-Peres» (Франция, Париж, 2013); II Международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии» (Москва, 2013); Международной научной конференции «Международный День повышения информированности о ФАЧН» (Москва, 2013); областной научно-практической конференции педиатров «Актуальные вопросы детской инфектологии» (Иркутск, 2013); Международной научной конференции «Rencontres internationales de l'INPES Russie», Alcohol et grossesse experience de la ville d'Irkoutsk (Франция, Париж, 2013); II Международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (Москва, 2013); II Международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований (Москва, 2013); Международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые

открытия» (Москва, 2013); II Международной научно-практической интернет-конференции «Психология развития и стратегия личности в рамках современного общества» (Казань, 2014); I Всероссийской научной интернет-конференции «Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы» (Новокузнецк, 2014); Международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина. Опыт и новые открытия» (Москва, 2014); Российско-американской конференции «Здоровый образ жизни и профилактика медико-социальных проблем у будущих поколений» (Иркутск, 2014); III Европейской конференции по ФАСН (Италия, Рим, 2014), международной конференции «FASD and Substance Abuse Tract» и «23rd Oklahoma child abuse and neglect conference» (Оклахома, США, 2015).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста докторской диссертации.

Публикации

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 45 научных работ, в том числе 15 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ, 1 монография и 3 учебно-методических пособия для врачей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста; иллюстрирована 81 таблицей и 22 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 194 источника на русском и 164 – на иностранных языках.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Употребление алкоголя во время беременности и его влияние на гестационный процесс

Проблема «пьяного зачатия» была крайне актуальной во все времена. Еще Плутарх в своих «Моралиях» давал педагогические указания и советы молодым людям, а затем добился правительственного разрешения на то, чтобы на домах алкоголиков писали фразу: «Пьяницы рожают пьяниц»; и свахи обходили эти дома стороной. О вреде употребления алкоголя во время беременности упоминается в религиозных источниках, произведениях литературы, живописи, сообщениях врачей и общественных деятелей (Балашова Т.Н. и соавт., 2012).

Существуют и национальные традиции, по которым строго-настрого запрещается пить жениху и невесте на свадьбе, а юноше – до создания своей семьи. Наиболее строгие законы в отношении алкоголя существуют и по сей день в странах Востока, у мусульман. Но не менее решительно настроены и некоторые европейские страны; финны, например, по приговору суда стерилизуют своих злостных пьяниц. В XX в. представление о воздействии алкоголя на плод во время беременности было заменено идеями «дефективного» генетического фонда (Малахова Ж.Л. и соавт., 2012).

В одном из медицинских журналов отмечается, что отпрыски алкоголиков обнаруживают дефективность не из-за алкоголизма родителей, а потому что сами родители происходят из дефективного стока. Т.Н. Балашова, Е.Н. Волкова и соавт. (2011, 2012), ссылаясь на исследователей середины XX в. в области алкоголя, отмечают, что «...идея об отравлении человеческого эмбриона алкоголем может быть благополучно решена...». В акушерстве представление об абсолютной безопасности алкоголя во время беременности сохранялось в 1960–1970-е годы. Руководители от медицины того времени рекомендовали применение этанола в акушерстве и гинекологии. Например, в американском журнале акушерства и ги-

некологии приводились рекомендации по применению внутривенного капельного введения этанола при угрозе преждевременных родов (Балашова Т.Н., Волкова Е.Н. и соавт., 2012).

Впервые воздействие алкоголя на плод в научной литературе было описано в середине XX в. Р. Lemoine и соавт. (1968), которые обследовали 127 детей с различными аномалиями, родившихся в семьях алкоголиков. Более детально влияние алкоголя на плод было изучено K.L. Jones и D.W. Smith (1973), которые дали ему название «фетальный (плодный) алкогольный синдром». Статьи учёных, опубликованные в журнале «Lancet», получили широкий отклик врачей и других специалистов, что положило начало исследованиям и разработке специализированной помощи и профилактики ФАС в мире (Дикке Г.Б., 2011; May P.A. et al., 2000; Lemoine P., 2003; Balashova T.N., Bonner B.L. et al., 2007; Balashova T. N., 2008; Balachova T.N., Bonner B.L. et al., 2009).

Более поздние исследования доказали, что употребление женщиной алкоголя во время беременности может приводить к ФАС и вызывать дисморфические, когнитивные и поведенческие нарушения фетального алкогольного спектра (Малахова Ж.Л., Бубнов А.А. и соавт, 2008; Балашова Т.Н., Волкова Е.Н. и соавт., 2012; Балашова Т.Н., Дикке Г.Б. и соавт., 2012; Balachova T., Bonner B. et al., 2012; Popova S. et al., 2014).

В настоящее время предложен следующий понятийный терминологический аппарат:

FAS (Fetal Alcohol Syndrome) – ФАС – фетальный алкогольный синдром;

FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorders) – ФАСН – фетальный алкогольный спектр нарушений;

ARND (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder) – связанные с алкоголем нарушения нейроразвития;

ARBD (Alcohol Related Birth Defects) – связанные с алкоголем врожденные дефекты;

FAE (Fetal Alcohol Effects) – фетальные алкогольные эффекты (термин в настоящее время не используется).

ФАС – фетальный алкогольный синдром – это расстройство, возникающее вследствие употребления алкоголя матерью в пренатальный период; это сочетание психических и физических дефектов, которые впервые проявляются при рождении ребенка и остаются у него на всю жизнь. Это пожизненное нарушение, которое не проходит с возрастом. ФАС является главной причиной нарушений умственного развития, которые *можно предотвратить*.

ФАСН – фетальный алкогольный спектр нарушений – термин, относящийся к индивидуумам, у которых может быть больше одного из признаков, связанных с ФАС, но не демонстрирующий всех признаков, согласно которым может быть поставлен четкий диагноз (в рамки данной терминологии включаются отклонения, имеющие обозначение ARND – неврологические дефекты, связанные с воздействием алкоголя, и врожденные дефекты развития других органов).

Основным фактором риска в отношении ФАС является употребление женщиной алкоголя во время беременности. Алкоголь влияет на основные механизмы формирования нервной системы плода. Одна из причин широкого и разнообразного тератогенного действия этанола связана с быстрым проникновением алкоголя через плаценту и гематоэнцефалический барьер. Таким образом, плод подвергается воздействию того же уровня алкоголя, что и организм матери. Особенности метаболизма алкоголя приводят к тому, что концентрация алкоголя в крови плода даже выше, чем в крови матери. Являясь тератогеном, алкоголь оказывает более тяжелое воздействие на плод, чем многие другие вещества, в том числе наркотики (Холцман К. и соавт., 1999; Малахова Ж.Л., Шилко В.И. и соавт, 2012; Randall C.L., 2001; Thackray H.M. et al., 2001; Reyley E.P. et al., 2003).

По данным некоторых авторов беременность и роды у женщин, употребляющих алкоголь, протекают на фоне экстрагенитальной патологии, осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, осложненного течения беременности, преждевременных, стремительных родов с патологией околоплодных вод и аномальным предлежанием плода. Новорожденные от матерей, употребляющих алкоголь, характеризуются задержкой внутриутробного развития (симметричный тип), имеют абстинентный синдром, раннюю и длительную желтуху, патологическую

убыль массы тела, врожденные пороки развития (Алексеева С.Н. 2011; Алексеева С.Н., Иванова О.Н., 2011). Ещё в 1961 г. М.А. Петров-Маслаков указывал на необходимость отказа от употребления алкоголя женщинам во время беременности, особенно во второй половине. Эти же и другие авторы отмечали, что алкоголь оказывает вред на важнейшие органы плода (мозг, сердце, печень и др.) (Reily E.P. et al., 1995; Reily E.P. et al., 2004; Robert M. et al., 2009).

Приводятся сведения, что дети, рожденные от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, подвержены целому ряду нервных и психических расстройств; хуже развиваются и чаще болеют (Солонский А.В., 2006; Солонский А.В., 2008; Микиртумов Б.Е., 2001; Коновалова В.В. и соавт., 2009; Кузнецова Т.А. и соавт., 2011; Olson H.C. et al., 1992; Reily E.P. et al., 2005).

Употребление матерью алкоголя во время беременности наносит вред плоду за счёт воздействия продуктов распада алкоголя в единой системе циркуляции крови «мать–плод», дезорганизуя весь обмен веществ. По литературным данным ацетальдегид в повреждении центральной нервной системы (ЦНС) плода при алкоголизме матери (первый продукт распада этанола под влиянием ацетальдегида) более токсичен (Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н., 1988; Miller M.W., 1996; Sowell D.R. et al., 2001). Также это усиливает действие других вредных факторов на плод, провоцируя развитие и наследственных заболеваний (Лебедев Б. А., 1974; Добровольский Г.А., 1992; Su B. et al., 2001; Sulik K.K., 2005).

В некоторых источниках указывается на токсичность воздействия алкоголя, употребляемого женщиной во время беременности, на плод, возможность формирования у ребенка уродств и предрасположенности к нервным и психическим расстройствам в будущем. Описано, что дети, подвергшиеся в период беременности воздействию алкоголя, капризны и неуравновешенны, невнимательны и непоседливы, отстают в развитии от своих сверстников и плохо учатся (Лежепекова Л. Н., 1981; Дементьева Г.М. и соавт., 1984; Тиганов А.С., 1999; Гуммель К.К. и соавт., 2007).

Установлено, что действие этанола на потомство осуществляется тремя основными путями: непосредственное влияние на половые клетки (пьяное зача-

тие); повреждение полового аппарата (семенники, яичники); прямое действие алкоголя во время беременности на развивающийся организм (Скосырева А.М., 1980; Кошкина Е.А. и соавт., 1998; Свердлов А.В., 2008; Livy D.J. et al., 2003).

Алкоголизм, на фоне которого наступает беременность, является показателем её прерывания (Скосырева А.М., 1980; Кирющенко А.П., 1986; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. и соавт. 1990; Sutherland R.J. et al., 1997).

Факторы, утяжеляющие проявления ФАС: токсикозы беременности, угроза выкидыша в I триместре беременности, инфекционные и хронические болезни матери, сочетание алкоголя и никотина. Дифференциальный диагноз нужно проводить в первые месяцы жизни в отношении неспецифических перинатальных энцефалопатий гипоксического генеза, при тяжёлой степени ФАС – в отношении хромосомных синдромов (синдром Эдвардса) и хромосомной нестабильности (синдром де Ланге) (Бадалян Л.О. и соавт., 1986).

Риск рождения детей с алкогольным синдромом плода (АСП) у родителей, употребляющих алкоголь, составляет 20–50%. Алкогольная эмбриопатия вызывается непосредственным воздействием этанола и ацетальдегида на ткани плода. Ведущим фактором развития АСП является недостаточная активность альдегидрогеназы (АльДГ) матери, ведущая к повышению уровня ацетальдегида в крови. В возникновении церебральной патологии плода, обусловленной антенатальной алкоголизацией, важную роль играют изменения структурно-функциональных свойств клеточных мембран. Поражения тканей и органов плода связаны с развивающейся гипогликемией. Некоторые симптомы АСП могут быть результатом замедления или подавления синтеза РНК, ДНК и белков вообще в развивающемся эмбрионе (Баканов М.И., 1986; Баканов М.И., 1999; Шилко В.П. и соавт., 2008; Michaelis E.K., 1990; West J.R. et al., 2001).

Имеются сведения, что алкоголизм матери и отца крайне неблагоприятно влияет на нервно-психическое развитие ребёнка (Мастюкова Е.М., 1986; Ruchkin V. et al., 2008). От времени введения алкоголя в процессе беременности зависит степень нарушения. Наиболее неблагоприятны результаты при употреблении алкоголя на протяжении всей беременности. При увеличении количества алкоголя во

время беременности или его концентрации негативное воздействие вещества усиливается. Потребление алкоголя беременными женщинами приводит к большому количеству самопроизвольных абортов, токсикозам, преждевременным родам, несвоевременному отхождению околоплодных вод, слабости родовой деятельности, повышенному родовому травматизму матери, увеличению патологической кровопотери (Алипов В.И. и соавт., 1988; Жулин В.В. и соавт., 1989; Малахова Ж.Л., 2009; Windham G.C. et al., 1997).

Алкогольный синдром плода отличается полиморфной симптоматикой и плохим соматическим, психическим и социальным прогнозом. Эти данные указывают на необходимость разработки современных мер по снижению злоупотребления алкоголя (Таболин В.А. и соавт., 1986; Кутенева Н.А. и соавт., 2005). Частота АСП по данным литературы – 1-2 на 1 000 новорожденных. Фактически эта частота выше, так как статистика учитывает лишь выраженные случаи. Поражение плода зависит не только от дозы потребляемого матерью алкоголя. Имеет значение также комплекс обменных и функциональных сдвигов в организме матери (курение, питание, приём лекарств) (Анохина И. П. и соавт., 1987; Маринчева Г.С. и соавт., 2003; Sood B. et al., 2001).

J.L. Jacobson et al. (1994) и A. Grijbovski et al. (2002) определили связи между социально-демографическими факторами, курением, употреблением алкоголя у беременных женщин, посещающих женские консультации, с неблагоприятным младенческим исходом. В работах Grijbovski A. et al. (2002) 25,5 % беременных женщин сообщили о случайном употреблении алкоголя. Уровень их образования был определен как самый значимый фактор, связанный с неблагоприятным младенческим исходом. Возраст матерей (30 лет и старше) и их одиночество также были связаны с повышенным риском развития неблагоприятного младенческого исхода; курение, употребление алкоголя, стресс, род деятельности матери, возраст младше 30 лет и жилищные условия не обнаружили связей с неблагоприятным младенческим исходом.

A. Grijbovski, L.O. Bygren et al. (2004) провели оценку влияния условий жизни, курения, употребления алкоголя, материнского стресса на показатели роста

плода. Авторами было опрошено 1 399 беременных женщин, зарегистрированных в женских консультациях. О потреблении алкоголя сообщили 26 % респондентов; его количество колебалось от 1,4 до 180,0 мл в неделю. У младенцев, чьи отцы потребляли больше, чем 100 мл абсолютного алкоголя в неделю, масса детей при рождении была меньше по сравнению с теми младенцами, чьи отцы были непьющими или умеренно пьющими. Плохие жилищные условия, материнский стресс, курение, потребление алкоголя оказались независимыми факторами для роста плода на северо-западе России.

По данным А.А. Оразмурадова и соавт. (2007) установлено, что самыми осложнениями течения беременности являются хроническая фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и гипотрофия плода.

В своих исследованиях Е.Е. Комарова (2008) выявила, что многие женщины являются потребителями алкогольных напитков в той или иной мере и продолжают употреблять алкоголь во время беременности. Беременность и роды у женщин, употребляющих алкоголь, достоверно чаще, чем у «сознательных», сопровождаются: угрозой прерывания на протяжении всей беременности, маловодием, пиелонефритом, преждевременным излитием околоплодных вод, быстрыми и стремительными родами, родовым травматизмом, антенатальной гибелью плода. Употребление алкоголя приводит к комплексу иммунных нарушений; преобладает гипореактивное состояние иммунной системы.

Т.Н. Ульяновская и А.Г. Соловьев (2010) в своих работах оценили особенности социопсихологического статуса в диаде «мать – плод» среди женщин, употребляющих алкоголь. Исключались женщины со сформированным синдромом зависимости от алкоголя. Для будущих матерей с донозологическим потреблением спиртного были характерны низкая частота регистрации брака и планирования беременности, чаще присутствовали аборты в анамнезе и планы воспитания будущего ребёнка без мужа. Преобладал гипогестогнозический тип психологического компонента гестационной доминанты беременности, который характеризуется игнорированием ответственности беременности, родов и материнства. Обоснована необходимость оказания психологической поддержки женщин на этапе плани-

рования беременности с целью профилактики формирования девиантного материнства.

А.Г. Калинина, Л.А. Суркова и соавт. (2012) изучали структуру репродуктивной патологии женщин славянских национальностей в странах СНГ во взаимосвязи с употреблением (злоупотреблением) алкогольных напитков (387 женщин репродуктивного возраста и 47 рожениц в первые 3 дня после родов из женских консультаций и родильных домов в трех регионах стран СНГ). Данные анкетирования: 7 % – не употребляют алкоголь, 16,5 % предпочитают крепкие алкогольные напитки (60–1 000 мл/нед.), 67,0 % предпочитают слабые алкогольные напитки (500–4 000 мл/нед.), 9,5 % от ответа отказались. Данные опроса всех респондентов: не употребляют алкогольные напитки 20,1 %, употребление алкогольных напитков от 2 л в неделю (многопьющие) – 79,9 %. Из многопьющих 57,6 % предпочитают пиво, 26,4 % – крепкие напитки, 16 % – напитки различной крепости.

По данным В.Е. Радзинского (2002) при изучении уровня потребления алкоголя женщинами во время беременности установлено, что 42 % сообщили об употреблении ими алкоголя во время беременности; из них 0,2-1 % составили категорию сильнопьющих (злоупотребляли алкоголем во время беременности).

В 2006 г. при анализе состоянии здоровья 100 женщин, употреблявших алкоголь во время беременности, из послеродового отделения городского родильного дома Астрахани Н.Н. Курьяновой установлено, что 83 % из них употребляли алкоголь во время беременности, причем 28 % употребляли алкоголь в течение первой половины, 55 % – во второй половине, 18 % – в течение всей беременности. Причинами приема алкоголя во время беременности были традиционные праздники (61 %), дни рождений (32 %), «просто так», без причины (4 %), в компании с подругами (3 %). Предпочтение женщины отдавали винам (красное вино или шампанское), пиву (от 30 до 57 %), остальные предпочитали водку.

Многие авторы указывают, что употребление алкоголя во время беременности привело к снижению иммунитета и способствовало возникновению различных острых респираторных инфекций (Курьянова Н.Н., 2006; Курьянова Н.Н. и соавт., 2006).

Chambers C.D. et al. (2006) изучили особенности употребления алкоголя и симптомы «рискованного» потребления среди 413 беременных из московского региона. При анализе данных выявлено, что 347 женщин (85 %) сообщили об употреблении алкоголя в период, когда произошло зачатие ребенка, и в первый месяц беременности; 193 (51,9 %) из них сообщили об употреблении алкоголя в один из недавних месяцев. Кроме того, 70 (20,2 %) из употребляющих алкоголь женщин сообщили о минимум одном эпизоде употребления более 5 стандартных доз алкоголя за 1 прием во время периода зачатия; 153 женщины (41,1 %) сообщили о минимум одном эпизоде употребления 3–4 стандартных доз алкоголя за 1 раз в этот же период.

А.И. Сащенко (2007) изучал патогенетические механизмы развития осложнения гестации у 139 беременных от 6 до 40 нед., подверженных табачной и алкогольной зависимости. Выборка состояла из 35 беременных, не куривших и не употреблявших алкоголь; 40 – курящих, но не употреблявших алкоголь; 32 – употреблявших алкоголь, но не курящих. Выявлено, что 49,9 % из них являются потребителями алкогольных напитков, при этом 9,4 % женщин до наступления беременности относились к категории сильно пьющих; из них продолжали употреблять алкоголь во время беременности 66,7 %. В I триместре беременности прекратили употребление алкоголя 53,1 %. Беременность и роды у употребляющих алкоголь женщин сопровождались угрозой прерывания на протяжении всей беременности. Сочетанное воздействие табака и алкоголя приводит к достоверному увеличению осложнений: в 3 раза увеличивается показатель антенатальной смертности плодов, в 2,75 раза возрастает частота нефропатии 1-й и 2-й степени, в 5 раз – задержка развития плода. Табакокурение и употребление алкоголя приводят к комплексу иммунных нарушений: преобладает гипореактивность в состоянии иммунной системы (59,4 %).

A.F. Kristjanson et al. (2007) оценили распространенность и характер потребления алкоголя беременными и небеременными женщинами. Отмечено, что почти все (95,9 %) беременные употребляли алкоголь в течение года до беременности, из них 60,0 % продолжали употреблять алкоголь, когда узнали о своей беременности,

и 34,9 % употребляли алкоголь в течение последних 30 дней беременности. Среди беременных, которые пили в последние 30 дней, 7,4 % женщин указали на употребление 5 и более доз алкоголя за один раз.

L.V. Talykova et al. (2007) провели ретроспективное сравнение количества беременностей и образа жизни с исходом беременностей и их качеством у 1 696 работающих женщин городов Мончегорск и Апатиты. Женщины в общей сложности имели 7 254 беременности (в среднем 4,3 беременности на 1 женщину). Примерно 50 % женщин сообщили о выкидышах, 75 % – об искусственном прерывании беременности; 86 (3,1 %) женщин из Мончегорска и 39 (6,5 %) из Апатитов употребляли алкоголь во время беременности.

С.Н. Гайдуковым и соавт. (2008) при изучении распространенности употребления алкоголя 270 российскими женщинами до и во время беременности из женских консультаций, родильных домов и ее связи с социально-демографическими факторами было установлено, что до беременности алкоголь употребляли 82,4 % женщин, во время беременности – 13,7 %. Из употреблявших алкоголь до беременности 82,9 % женщин с наступлением беременности прекратили употребление алкоголя. До беременности наиболее склонны употреблять алкоголь женщины в возрасте 25–29 лет. До беременности отмечалась положительная связь между распространенностью употребления женщинами алкоголя и их социально-экономическим статусом. Во время беременности ни один из социально-экономических факторов не был связан с распространенностью употребления алкоголя.

Е.А. Kosyh et al. (2010) исследовали распространенность потребления алкоголя 155 женщинами за 3 месяца до беременности и во время беременности в возрасте от 18 до 44 лет. В течение 3 месяцев до беременности 50 % опрошенных женщин потребляли 7 стандартных доз алкоголя в неделю и 4 стандартные дозы – за один раз. В период беременности показатели потребления алкоголя оказались ниже, чем за 3 месяца до беременности. Не было обнаружено ни одной женщины, потребляющей 7 и больше стандартных доз алкоголя в неделю или систематически выпивающих, однако от 1 до 3 стандартных доз алкоголя в неделю по-прежнему потребляли 23,5 % беременных женщин.

В.И. Шилко и соавт. (2011) изучили уровень потребления алкоголя женщинами во время беременности. Выборка составляла 550 беременных, из них 500 – из городских женских консультаций и 50 – через сайт будущих мам. По результатам исследования 34,2 % женщин сообщили о потреблении алкогольных напитков (171 чел.), из них 22 женщины потребляли 1 раз в неделю, 55 – раз в месяц, 94 – реже 1 раза в месяц. Высокий уровень алкоголизации определен у 46 женщин (9,2 %). Ни одна из женщин, опрошенных через сайт, не сообщила об употреблении алкоголя. Авторы делают предположение, что теоретическая вероятность рождения детей с ФАС составляет 9,2 % (по количеству женщин с высоким уровнем алкоголизации).

А.Т. Егоровой и соавт. (2012) при изучении социально-гигиенической характеристики и репродуктивного здоровья женщин с заболеваниями панкреатобилиарной системы было выявлено, что 15,8 % женщин беременных имели заболевания панкреатобилиарной системы, злоупотребляли алкоголем, в том числе и во время беременности; в группе здоровых и успешно родоразрешенных женщин данный показатель соответствовал 2,1 % случаев. Выборка проводилась в клинических больницах и родильных домах Красноярска и составляла 260 женщин репродуктивного возраста; из них 95 – беременные, имевшие заболевания панкреатобилиарной системы; 71 – небеременные, имевшие заболевания панкреатобилиарной системы; 94 – здоровы и успешно родоразрешены.

T. N. Balachova et al. (2012) при изучении особенностей употребления алкоголя 648 беременными и небеременными женщинами детородного возраста в России выявили, что 59 % небеременных женщин сообщили об употреблении алкоголя, 65 % – о злоупотреблении алкоголем за последние 3 мес.; 47 % женщин в Нижнем Новгороде и 28 % в Санкт-Петербурге сообщили о ежемесячном злоупотреблении алкоголем. Женщины, которые могли забеременеть, потребляли алкоголь на том же уровне, что и женщины, наступление беременности которых было маловероятно; 32 % женщин Санкт-Петербурга и 54 % женщин Нижнего Новгорода были отнесены в группу риска по возможности воздействия алкоголя на плод перинатально. После установления факта беременности значительное число

женщин прекращали употребление алкоголя; 20 % женщин сообщили об употреблении алкоголя во время беременности и 6 % в Санкт-Петербурге (но ни одна в Нижнем Новгороде) сообщили о злоупотреблении алкоголем во время беременности. Высокий уровень злоупотребления алкоголем был выявлен в группе женщин, которые могли забеременеть или активно пытались зачать.

Некоторые авторы указывают на значительное повышение риска формирования врожденных пороков плода даже при единственном приеме беременной алкоголя. Подчеркивается, что врожденные пороки изначально могут быть незаметны. Представлено мнение о том, что вредное влияние алкоголя на плод неодинаково в разные периоды беременности: наиболее опасен первый триместр. Описаны проявления алкогольного синдрома плода: недоразвитость нижней челюсти, выступающий лоб, косоглазие, замедление роста, резкое уменьшение размеров головы и умственная отсталость. В качестве тератогенной дозировки алкоголя названо его ежедневное употребление в количестве 60–80 г (Фролова О.Г., Николаева Е.И., 1987; Wong E.V. et al., 1995).

Данные Е.М. Мастюкова (1989) показали большую частоту нарушения зрения при АСП. Среди основных выделяются дефекты зрительного нерва. Все эти факторы усложняют дефект при АСП, понижают продуктивность обучения и воспитания.

В работах Ю.П. Лисицына, П.И. Сидорова (1990) приведены данные многочисленных зарубежных и некоторых отечественных исследований по распространенности, клиническим проявлениям ФАС, патогенезу токсического влияния алкоголя на плод, а также методам профилактики ФАС среди женщин.

Алкоголь, употребляемый беременными, оказывает как прямое, так и опосредованное тератогенное и фетотоксическое действие на плод. Тяжёлыми последствиями алкоголизма женщины являются гибель зародыша на ранних этапах эмбриогенеза, высокая перинатальная заболеваемость и смертность, рождение детей с задержкой перинатального развития, различные врождённые аномалии, метаболические и функциональные нарушения, дефекты развития ЦНС, в частности, прогрессирующая психическая неполноценность. Определяются основные

направления профилактических мер ФАС: регулирование алкогольной интоксикации у беременных; поиск лекарственных средств, ускоряющих выведение алкоголя и ацетальдегида из организма, т.е. имеющих антитоксические свойства (Ахмадеева Э.Н. и соавт., 1997).

В условиях observational родильного дома частота диагностирования ФАС за 2003–2005 гг. составляет 2,7; 1,17; 3,62 на 1 000 живорожденных соответственно. Динамика заболеваемости ФАС в домах ребенка Санкт-Петербурга в 2000–2004 гг. составила 9,3; 8,7; 9,0; 7,0 и 7,3 %. При обследовании 2 352 (83 % от всех) детей в специальных сиротских приютах и начальных школах Москвы педиатрами, обученными специалистами из США, было выявлено 186 (7,9 %) детей с ФАС. В специализированном неонатологическом стационаре в 2005 г. грудные дети с ФАС составили 3,5 % (Пальчик А.Б. и соавт, 2011; Jones K.L. et al., 2006).

Отмечены последствия влияния алкоголизации женщины во время беременности для эмбриона и плода. Употребление алкоголя матерью рискованно в отношении формирования алкогольного синдрома плода (Баканов М. И., 1999; Шилко В. И и соавт., 2009, Шилко В. И и соавт., 2010; Бойко Т.В. и соавт., 2012; Бисярина В.П., Лисицына Н.Ф., 1987; Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., и соавт., 2006; Балашова Т. Н., Волкова Е. Н. и соавт., 2012; Ялтонская А.В. и соавт., 2014).

Установлено также, что этанол накапливается в грудном молоке и активно выводится молочными железами. Концентрация алкоголя в молоке обычно превышает на 10% его концентрацию в плазме крови. Получены некоторые данные о том, что алкоголь может снижать выработку молока у матери при грудном вскармливании ребенка (Anderson P.O., 1995; Menella J. A., Gerrish C.J., 1997; 1998; Horta B.L. et al., 1997).

Алкоголь, потребляемый матерью, легко поступает в грудное молоко, достигая таких же концентраций, как в ее кровотоке (Menella J.A. et al., 2001). Ребенок фактически «употребляет» алкоголь, который принимает мать, но детоксикация алкоголя у новорожденных в первые недели жизни составляет только половину уровня взрослых (Koren G.M.D. et al., 2004).

Известно о нескольких доказанных или потенциальных отрицательных воздействиях алкоголя на плод и при кормлении грудью на младенцев: замедление моторного развития, нарушение сна, уменьшение потребления молока и риск гипогликемии (Lemoine P. et al., 1968; Coiro V. et al., 1992; Coles C. D. et al., 1997; Menella J.A. et al., 1998; Lemoine P., 2003).

Сколько времени кормящая мать должна воздерживаться от кормления грудью после приема алкоголя, ученые пока не определили. Однако существуют таблицы расчета времени выведения алкоголя из грудного молока в зависимости от массы тела женщины и принятой дозы. Так, для женщины массой 40,8 кг, которая приняла 3 стандартные дозы алкоголя в течение 1 часа, время выведения алкоголя из грудного молока составит 8 ч 30 мин, а для женщины массой 95,3 кг, принявшей ту же дозу алкоголя, это время будет соответствовать 5 ч 33 мин (Michaelis E.K., Michaelis M.L., et al., 1994; Menella J. A., Gerrish C. J., 1998; Horta B.L., Victora C.G., et al., 1997).

Прослежена также зависимость поражения плода от доз этанола у трети всех детей, рожденных матерями, страдающими хроническим алкоголизмом: впоследствии обнаруживалась олигофрения; относительное число детей-олигофренов возрастало до 54,1 % (Кошкина Е.А. и соавт., 1998). Кроме того, значительная часть детей погибала в первые 2 года жизни.

Обзор научной литературы доказывает, что данная проблема малоизучена в России, является актуальной, социально значимой и требует дальнейшего изучения.

1.2 Влияние алкоголя на систему «мать–плацента–плод»

В настоящее время установлено, что этанол, независимо от сроков беременности, быстро переходит через гемато-плацентарный барьер. При этом его концентрация в крови плода соответствует таковой в крови матери (Мастюкова Е.М., 1987; Кирющенко А.П. и соавт., 1990). Этанол длительно циркулирует в крови и тканях плода и новорожденного в неизмененном виде, поскольку не

происходит его разрушение в печени (Ахмадеева Э.Н. и соавт., 1997). Данное обстоятельство обусловлено отсутствием или недостаточностью фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ), его продукция печенью плода начинается только со второй половины беременности, а в первые годы жизни он вырабатывается в незначительном количестве (Пашенков С.З., 1980; Баканов М.И., 1999; Кирющенко А.П. и соавт., 1990). Кроме того, не только печень, но и эмбриональные ткани не имеют достаточно зрелых ферментных систем, способных метаболизировать алкоголь (Кирющенко А.П. и соавт., 1990).

Помимо этого, этанол был обнаружен в амниотической жидкости, куда он попадает, выделяясь почками плода. У пьющих беременных алкоголь более длительно определяется в амниотической жидкости, чем в крови. Тем самым в организме плода создается «резервуар» для алкоголя, который и будет определять длительное неблагоприятное воздействие на него (Кузнецов В.К. и соавт., 1988).

Биотрансформация этанола представляет собой типичную реакцию токсификации, при которой образуются более токсичные (по сравнению с исходным продуктом) метаболиты (Шилко В.И., 2011).

В ряде исследований на животных было установлено, что ацетальдегид отличается более выраженным (в 10–15 раз) тератогенным и эмбриопатическим действием, чем этанол (Куниковская Л.С., 1980; Казакова П.Б. и соавт., 1987; Кирющенко А.П. и соавт., 1990).

При проведении экспериментальных исследований по изучению эмбриотоксичности ацетальдегида (Miller M. W., 1996) у выживших эмбрионов мышей были отмечены отклонения в ЦНС и замедление внутриутробного роста; *лицевых аномалий не наблюдалось*.

Существует два основных подхода к изучению патогенеза алкогольной эмбриофетопатии. Первый подход предусматривает изучение тератогенного воздействия алкоголя на плод, второй – возможную роль аутоиммунного компонента в патогенезе алкогольной эмбриофетопатии (Ахмадеева Э.Н. и соавт., 1997).

Хронический алкоголизм матери, бесспорно, является тератогенным фактором (Бадалян Л.О. и соавт., 1986; Зейтц Р.И. и соавт., 1987; Положенкова Л.А. и со-

авт., 1987; Алипов В.И. и соавт., 1988; Коломейцева И.А. и соавт., 1989; Черстовой Е.Д. и соавт., 1991; Josub S. et al., 1981; Nestler V. et al., 1981; Cahuana Cardenas A. et al., 1982; Crain L.S. et al., 1983; Coles C.D. et al., 1984; Spohr H.L. et al., 1987; Loser H. et al., 1989). Механизм тератогенного воздействия алкоголя зависит от стадии внутриутробного развития, на которой имело место это воздействие (Таболлин В.А., 1988; Сусков И.И., 1988).

Механизм тератогенного воздействия алкоголя зависит от стадии внутриутробного развития, на которой было это воздействие (Пучков В.Ф., 2001).

О связи между количеством систематически употребляемого этанола и риском внутриутробного поражения плода различные авторы приводят противоречивые данные. С.S. Lieber (1984) считает, что критическое количество этанола, необходимое для возникновения ФАС, составляет 60,0–80,0 г абсолютного алкоголя в сутки, а А.Р. Streissguth et al. (2004) – 30,0 г; П.В. Вегхейн и Л. Лейстнер (1981) считают, что играет роль и концентрация ацетальдегида в организме, которая зависит не только от количества употребляемого алкоголя и скорости его выделения, но и от активности ферментов АльДГ и АгДГ. При снижении способности организма будущей матери разлагать ацетальдегид вследствие низкой активности АгДГ даже самые малые количества алкоголя могут принести плоду вред (Ширяева Т.Ю. и соавт., 2002).

Многочисленные механизмы вносят свой вклад в разрушительные эффекты воздействия алкоголя на плод, особенно на развивающийся мозг. Глубина повреждения будет зависеть от ряда факторов: возраста матери, количества, частоты, продолжительности злоупотребления алкоголем (Abel E.L. et al., 1985; West J.R., 1987; West J.R., 1990; Abel E.L., 1995; Jacobson J.L et al., 1998); социальной среды (плохое питание, отсутствие наблюдения во время беременности, курение и т.п.) (McCarvet D.G. et al., 1997; Gilliam D.M. et al., 1990); материнского и эмбрионального генотипов. Генетические факторы модулируют чувствительность нервной системы к этанолу так же, как они модулируют риск для других врожденных аномалий (Streissguth A.P. et al., 1993; Boehm S.L. et al., 1997).

Например, материнская аллель дегидрогеназы алкоголя АОН2*3 более эф-

фективно расщепляет алкоголь и уменьшает риск развития ФАС (Schenker S. et al., 1990; Su B. et al., 2001). Имеются данные, свидетельствующие о повреждении генетического аппарата половых клеток под влиянием алкоголя. Повреждение генома половых и зародышевых клеток может наблюдаться на любой стадии их развития. Основные мутагенные эффекты связывают с ацетальдегидом, который способен повреждать ДНК и увеличивать частоту мутаций (Fattoretti P., 2003).

На современном этапе можно выделить следующие основные повреждающие механизмы, *тесно переплетающиеся между собой*: *нарушение энергетических процессов в клетке* (нарушения транспорта и использования глюкозы) (Shibley I.A.J. et al., 1997), *супрессия белка и синтеза ДНК* (Нужный В.П. и соавт., 2005), *отклонения в функционировании клеток* (меняется цикл клетки, нарушены нейрогенез и глиогенез, синаптогенез и миграции клеток) (Zhou F.C. et al., 2002; Peng Y. et al., 2004; Zhou F.C. et al., 2005), *дезрегуляция генной экспрессии* (Deltour L. et al., 1996; Bearer et al., 2001), *изменение межклеточного взаимодействия* (Wilkemeyer M.F. et al., 1998; Ge Y. et al., 2004), *нарушение работы факторов роста* (Pascual M. et al., 2003; Bonthius D.J. et al., 2003; Bonthius D.J. et al., 2004); *смерть поврежденных клеток в результате апоптоза* (Holownia A. et al., 1997; Zhang F.X. et al., 1998; Light K.E. et al., 2002; Franco R. et al., 2009) и *окислительное напряжение* (Henderson G.I. et al., 1999; Thomas J.D. et al., 2004).

1.3 Изменения эндокринной системы и биоэлементного статуса беременных женщин, употреблявших алкоголь

В целом токсическое действие этанола приводит к усугублению уже имеющейся соматической патологии родителей, создаются еще более неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода, увеличивается риск осложнений течения беременности и родов. Это, в свою очередь, способствует возникновению патологических состояний в периоде новорожденности, а в дальнейшем приводит к частой утрате ребенком нормальной жизнедеятельности, его инвалидизации и социальной дезадаптации (Thomas S.E. et al., 1998; Zhang F.X. et al., 2005).

Материнский алкоголизм влияет на развитие эмбриона и плода, сопровождается плохим питанием и нередко сочетается с курением. Одновременное употребление алкоголя и никотина примерно в 2 раза замедляет рост эмбриона (в сравнении только с употреблением этанола) и в 4 раза увеличивают риск рождения ребенка с ЗВУР. Начиная с 18-й недели беременности, спиртные напитки вызывают у плода состояние алкогольной зависимости. В таких случаях дети рождаются с признаками абстинентного синдрома, подобного тому, какой бывает у взрослых в состоянии похмелья (Культепина О.С. и соавт., 1976; Личко А.Е. и соавт., 1991; Мирошниченко Л.Д. и соавт., 2001; Рамазанова Л.М. и соавт., 2002; Бочков Н.П. и соавт., 2004; Michaelis E. K. et al., 1994).

Наряду с непосредственным влиянием этанола и ацетальдегида на эмбрион и плод существенная роль в возникновении ФАС принадлежит многочисленным нарушениям обмена веществ (углеводов, витаминов и др.), патологии со стороны ЦНС, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, которые возникают при чрезмерном употреблении алкоголя матерью (Вегхейн П. В. и соавт., 1981; Колесникова Л.И. и соавт., 2008). Проявлениям тератогенного действия этанола способствуют такие факторы, как несбалансированное питание матери, курение, заболевания беременной, интоксикация ксенобиотиками и другие (Michaelis E. K. et al., 1994).

В ряде работ показано влияние алкоголя на эндокринную систему женщин во время беременности (Lee M. et al., 1985; Weinberg J. et al., 1987; Ylikorkala O. et al., 1988; Weinberg J. et al., 1993). Эффекты алкоголя на систему «мать–плод» сложны. Алкоголь, проникая через плаценту, может непосредственно повреждать развивающиеся эндокринные эмбриональные клетки и ткани. Вызванные алкоголем изменения в материнской эндокринной функции могут нарушить материнско-эмбриональные гормональные взаимодействия, что влечет за собой нарушения течения беременности, приводящие к самопроизвольным абортam, а при вынашивании – к возможным врожденным уродствам (Rudeen P.K. et al., 1992; Weinberg J. et al., 1993; Weinberg J. et al., 1994).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) особо восприимчива к воздействию алкоголя.

мчива к действию алкоголя во время эмбрионального развития (Weinberg J. et al., 1994). Предполагают, что внутриутробное действие алкоголя на ГГНС может быть механизмом, лежащим в основе отмечаемой низкой массы новорожденного и повышенной восприимчивости к болезням, характерным для ФАС (Phillips D.I. et al., 1998; Phillips D.I., 2000).

Этанол вызывает и дисгормоноз во время беременности: снижается концентрация глюкокортикостероидных, тиреоидных гормонов, которые вместе с ретиновой кислотой регулируют транскрипцию ДНК в клетке (Кулинский В.И. и соавт., 2005; Федоров Б.А. и соавт., 2011; Daniel M.A. et al., 1982).

Следует подчеркнуть также, что этанол повышает проницаемость плацентарного барьера для других веществ, в том числе и токсического свойства. L.A. Bray (1993) *in vitro* показал отрицательное воздействие этанола на развитие тимуса.

Действие гормонов и других регуляторных молекул на дифференцировку большинства тканей необратимо. После завершения этого процесса фенотип клеток принципиально уже не изменяется. Отсюда следует, что вмешательство в сложную систему регуляции цитодифференцировки алкоголя неизбежно своим следствием будет иметь комплекс стабильных структурно-метаболических изменений в тех или иных органах и тканях («алкогольный фенотип») (Кулинский В.И. и соавт., 2009; Шилко В. И. и соавт., 2011).

Таким образом, перечисленные литературные данные позволяют говорить о многокомпонентном повреждающем действии этанола на растущий эмбрион.

Употребление алкоголя беременными женщинами может приводить к снижению уровня сывороточной меди в I, цинка – в I и III триместрах беременности, к снижению концентрации сывороточного цинка у новорожденных (Алексеева С.Н., 2011; Алексеева С.Н., Иванова О. Н., 2011).

С.Н. Оготоевой и Н.В. Борисовой (2008; 2009) изучено состояние фетоплацентарной системы у женщин, подверженных алкогольной и наркологической зависимости. Социально неустроенные женщины имеют измененные показатели и тенденцию к наличию вредных привычек (курение, употребление

алкоголя). Макро- и микроэлементный состав в крови у беременных женщин был подвержен изменению; особенно достоверно низкими были уровни Zn и Cu; эти изменения выявлены у женщин с умеренным употреблением алкоголя в периоде, близком к зачатию, и в первом триместре беременности.

На основании накопленных данных можно предположить существование определённой связи между нарушениями обмена цинка в организме матери, вызванными употреблением алкоголя, и частотой и тяжестью проявлений эмбриопатий, в том числе алкогольного синдрома плода, а также возможность усиления тератогенного действия алкоголя и ацетальдегида на фоне алиментарного недостатка цинка во время беременности. Создание новых или использование уже известных препаратов, включающих различные соединения цинка, разработка диет с оптимизированным содержанием микроэлементов для беременных с алкогольным анамнезом, а также создание специальных детских молочных смесей являются одним из вероятных путей снижения тератогенного действия этанола и его метаболитов и улучшения состояния матери, плода и потомства (Бабенко Г.А. и соавт., 1986; Скальный А.В., Скосырева А.М., 1987; Скальный А.В., Курашова Е.С. и соавт., 2009; Скальный А.В., Кин К.Д. и соавт., 2009).

А.С. Семёнов и соавт. (1987) провели проверку гипотезы о том, что наиболее неблагоприятным фактором для развития плода и его ЦНС является употребление алкоголя родителями в пубертатный период. Авторами выявлено, что наиболее высокая опасность рождения ребёнка с нарушениями физического и нервно-психического развития существовала в том случае, когда алкоголизация родителей приходилась на их пубертатный период развития. Сделан вывод, что одним из механизмов отрицательного воздействия алкоголя на потомство могло быть стойкое нарушение обмена цинка и меди.

Некоторыми авторами показано, что нарушение транспорта аминокислот через плаценту может привести к задержке внутриутробного роста и нарушениям развития мозга. Помимо аминокислот, для нормального роста и развития плода необходимы и другие вещества. Так, внутриутробное возникновение дефицита цинка ведет к задержке роста, нарушению функций иммунной системы, высокой

смертности (Кругликов Р.И. и соавт., 1987; Michaelis E.K. et al., 1994).

1.4 Система «липопероксидация–антиоксидантная защита» и глутатиона беременных женщин, употребляющих алкоголь

Хорошо известно, что этиловый спирт и его метаболиты даже в низкой концентрации негативно влияют на организм эмбриона и плода, причем даже возникновение фетального алкогольного синдрома интерпретируется как следствие прямого химического воздействия этого токсиканта на структуры рождающегося человека. Вместе с тем исходное состояние метаболических систем матери часто упрощенно рассматривается как индифферентный фон, на котором происходит формирование разнообразных пороков развития и который а priori мало изменяется при употреблении незначительных количеств алкоголя (Балашова Т. Н., Волкова Е. Н., 2012).

Период органогенеза в эмбриональном развитии является критическим в плане возникновения отдаленных последствий интоксикации. Исходя из концепции активной роли материнского организма в развитии плода, можно предположить, что даже незначительное количество алкоголя, принятое женщиной во время беременности, может оставить в ее организме стойкий след в виде неспецифических биохимических процессов, которые через плацентарный кровоток могут оказать альтерирующее действие на ключевые структуры будущего человека (Колесников С.И. и соавт., 1986; Колесникова Л.И. и соавт., 1993; Колесников С.И. и соавт., 1999; Крупская Т.С., 2005; Колесников С.И. и соавт., 2008; Титов В.Н. и соавт., 2010; Колесникова Л.И. и соавт., 2012; Chandra A. et al., 2009).

В последние несколько десятилетий внимание не только специалистов в области теоретической медицины, но и практиков сфокусировано на исследовании роли системы липопероксидации–антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), с которой тесно связаны не только представления о нарушении редокс-статуса целостного организма, но и генерация многочисленных биологически активных соединений, играющих эссенциальную роль в метаболизме (Тихомолова Е.Г. и соавт., 1996; Ко-

лесникова Л.И. и соавт., 2002; Колесникова Л.И. и соавт., 2011; Lash L.H., 2007; Niki E., 2009; Jiang Z., 2011; Oakley A., 2011).

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается и оксидативным стрессом, активацией процессов перекисного окисления липидов. Свободнорадикальные механизмы играют важную роль в патогенезе ФАС (Bailey S.M., 1999). Свободные радикалы, взаимодействуя с ДНК, структурно модифицируют ее. Кроме того, они повреждают клеточные мембраны, а также мембраны органелл клетки, в частности митохондрий. Этанол повышает разновидности реактивного кислорода через митохондриальное дыхание, через окисление этанола ферментами типа цитохрома P-450 2E1. Окислительное напряжение, дисбаланс между образованием и разрушением реактивных форм кислорода приводит к нейродегенеративным изменениям (Герасимов А.М. и соавт., 1998; Головкин Н.Я., 2001; Колесникова Л.И. и соавт., 2012; Townsend D.M. et al., 2003).

Дефицит антиоксидантов (таких, как витамины А, Е, фолиевая кислота, железо, цинк, селен) является важным механизмом мутагенеза (Nagral S. et al., 1998; Lodge J.K., 2008; Yamaoka S. et al., 2008; Kaya N.E., 2009; Rimbach G. et al., 2010). Снижение уровня ретиноловой кислоты (дериват витамина А) на фоне пренатальной алкоголизации способствует апоптозу клеток, что, возможно, является причиной кранио-лицевого дисморфизма (Ерохова З.Н., 1994; Ерохова З.Н., Боженков Ю.А., 1997; Habbick B.F. et al., 2001).

1.5 Морфологические изменения в плаценте под влиянием алкоголя

Как известно, роль плаценты многофункциональна: транспортная (перенос различных веществ от матери к плоду и обратно), дыхательная, питательная (трофическая), эндокринная, метаболическая (за счет деятельности ферментов плаценты) и т.д. Вещества через плаценту поступают по-разному: путем простой диффузии (низкомолекулярные соединения: вода, простые сахара, аминокислоты, витамины, некоторые гормоны, кислород, алкоголь и продукты его метаболизма); путем связывания со специальными белками-переносчиками, которые транспортируют в кровь плода различные вещества, не способные свободно проникать в

плаценту; против градиента концентрации (ряд веществ переходит от плода к матери, например, билирубин) или путем пиноцитоза (вещества, находящиеся в плазме крови матери, могут поступать в кровь плода вследствие захвата капелек плазмы клетками ворсинок плаценты).

Таким образом, плацента – сложный полифункциональный орган, полноценность деятельности которого зависит от многих факторов. Развивающийся плод и плацента как единое целое бурно реагируют на любые отрицательные воздействия, не свойственные нормальному, заложенному природой механизму развития. Действие алкоголя и ацетальдегида на стенки сосудов плаценты проявляется, в частности, в спадении и запустевании части их. Такая сосудистая сеть плаценты уже не в состоянии снабдить плод в должном объеме.

Особенности кровообращения плода увеличивают степень его поражения алкоголем, поступающим от матери. После прохождения через плаценту этанол и ацетальдегид попадают в пупочную вену. Из пупочной вены 60–80 % крови направляется по воротной вене в печень, 20–40 % крови, минуя печень, через венозный (Аранциев) проток попадает сразу в нижнюю полую вену. Поэтому большое количество этанола и его метаболитов, прошедших через плаценту, достигает сразу сердца и мозга плода.

Алкоголь, проходящий через печень плода, также обезвреживается недостаточно. Активность ферментов-окислителей в печени плода составляет всего 20 % активности ферментов взрослых людей. Как известно, главный выделительный орган плода для большинства продуктов его обмена – плацента; второе место занимают почки. Установлено, что алкоголь и его метаболиты, выделяясь через почки и попадая в амниотическую жидкость, в которой «плавает» плод, могут быть заглочены плодом и вновь всасываться в кишечнике. Замедленное кровообращение в плаценте женщин-алкоголичек и повторное поступление алкоголя в плод через кишечник создают условия для более длительной циркуляции этого яда в крови плода и усиления его токсического действия.

Не исключено, что в патогенезе ФАС определенную роль играют патологические изменения в плаценте. Установлено, что у женщин, употребляющих

алкоголь, беременность протекает на фоне первичной недостаточности плаценты, реализующейся в 90,6 % случаев в гипоксический синдром, в 15,6 % – в задержку развития плода, в 9,4 % – в антенатальную гибель плода (Сащенко А.И., 2007). Происходит снижение массы плаценты и плодноплацентарного коэффициента; возникают белые инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы, нарушается микроциркуляция в спиральных артериях. Результатом деструктивно-пролиферативных изменений в плаценте является нарушение основных ее функций, часто проявляющееся хронической фетоплацентарной недостаточностью. В конечном итоге развивается задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (фетопатический эффект) (Савельева Г. М. и соавт., 2010).

Морфологические отклонения, выявленные во многих исследованиях, представляли собой: включения в виде кистозных изменений; нарушения толщины плаценты; отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях; ишемические инфаркты плацентарной ткани различной давности. Типичными также считались афункциональные зоны плаценты – зоны, не омываемые материнской кровью. Документировались также недостаточная гестационная перестройка эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий; диффузная лейкоцитарная инфильтрация, местами с некрозом подлежащей ткани. В половине случаев наблюдались феномен «тощей» пуповины, массивное отложение солей кальция в плацентах, преобладание промежуточно-зрелых и промежуточно-незрелых ворсин (Бурлёв В.А., 1992; Бубнов А.А., 2010; Faxen M. et al., 1998).

Установлено, что в условиях хронической алкогольной интоксикации происходит снижение массы плаценты и плодно-плацентарного коэффициента; возникают белые инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы. При гистологическом исследовании плаценты были выявлены ангиоматозные и бессосудистые ворсины (нарушение васкуляризации), дистрофические и некротические изменения хориального эпителия и его пролиферация. Патологические изменения были обнаружены как в межворсинчатом пространстве, так и в базальной пластинке плаценты (Кирющенко А.П. и соавт., 1990).

Под влиянием алкоголя происходят активация функции плаценты, повыше-

ние в ней уровня компенсаторно-приспособительных и метаболических процессов. Однако при длительном или повторном воздействии C_2H_5OH происходят чрезмерная активация деятельности плаценты и напряжение всех имеющихся компенсаторных механизмов, сменяющиеся впоследствии стадией угнетения, дезорганизации основных функций и развитием необратимых деструктивных процессов (Бурлёв В.А. и др., 1998).

Разрушение мозговой ткани при хроническом алкоголизме тяжелой степени приводит к освобождению мозговых протеинов (антигенов)-S-100 и возникновению аутоиммунного ответа. В настоящее время доказана тропность S-100 к тем нейронам, которые находятся в периоде интенсивной организации. Иммунное воздействие на мозговые антигены (S-100) ведет к неблагоприятному влиянию на развитие мозга плода. В этой связи иммунный ответ на S-100 у беременных женщин может служить маркером риска развития ФАС (American Academy of Pediatrics, 1993).

С клинической точки зрения какой-либо специфической симптоматики «этанолового» протекания беременности нет; и преморбидный этап, и этап транслокации являются как бы «немыми», не считая общесоматического и социального статуса пьющей женщины. Однако по истечении эмбрионального периода обнаруживаются различные признаки фетоплацентарной недостаточности, базирующиеся на деструктивно-пролиферативных изменениях плаценты: невынашиваемость (выкидыши), ФАС, врождённый порок развития (ВПР), отклонения в деятельности центральной нервной системы (ЦНС) (интеллектуальные нарушения, гипермоторность, сенсорные расстройства и т.п.) (Воротченкова Л.М. и соавт., 1990; Шилко В. И., 2011).

Употребление алкоголя беременной в первые 4 недели беременности вызывает также цитотоксический или мутагенный эффект, что определяет высокий риск гибели плода. Особенно большую опасность для плода представляет употребление алкогольных напитков в первые 3–7 недель беременности (Балашова Т.Н., 2001; Дикке Г.Б. и соавт., 2012). Воздействие алкоголя в этот период влияет на основные механизмы формирования нервной системы плода. Это касается ней-

ронной 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, формированию нейротрансмиттерных систем: повреждение рецепторов, механизма обратного захвата нейротрансмиттеров, синтетических и катаболических ферментов, механизмов трансдукции (Куниковская Л.С., 1980; Мастюкова Е.М., 1987; Кузнецов В.К. и соавт., 1988; O'Connor M.I. et al., 1986; Toso L. Et al., 2007). В процесс повреждения передачи нейротрансмиттеров вовлечены глутамат, серотонин, дофамин, норадреналин, ацетилхолин и гистамин (Michaelis E.K. et al., 1994; Whitaker-Azmitia P.M. et al., 1996; Costa E.T. et al., 2000).

Под воздействием алкоголя страдает система крови плода, особенно процесс кроветворения. Снижаются объем эритроцитов, содержание гемоглобина, процент молодых клеток в крови. Изменения системы кроветворения наблюдаются в костном мозге, селезенке и печени. Нарушается способность печени синтезировать белки, откладывать гликоген; снижаются барьерная и антитоксическая функция печени, что способствует развитию различных заболеваний плода и новорожденного. В исследованиях Л.Г. Киселевой (2001) выявлено также угнетение агрегационной активности тромбоцитов при ФАС, которое имеет длительный, стойкий характер и не исчезает в раннем возрасте.

Таким образом, результатом деструктивно-пролиферативных изменений в плаценте является нарушение основных ее функций, часто проявляющееся хронической фетоплацентарной недостаточностью, гипоксией и гипотрофией плода.

1.6 Здоровье детей, рождённых от матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде

При анализе литературных данных выявлено, что при хронической алкогольной интоксикации наблюдаются признаки *осложнённого течения беременности* (внутриутробные пороки развития – 21,91 %; гипотрофия – 14,29 %; отслойка плаценты – 12,38 %; выкидыши – 5,71 %; преждевременные роды – 4,76 %; само-

произвольный аборт – 2,86 %) и *рождение детей с пороками развития* (гипоксия – 70,48 %; гибель плода – 31,43 %; асфиксия – 19,1 %; задержка внутриутробного развития – 13,33 %; «заячья губа» и «волчья пасть» – 5,71 %; атрезия конечностей – 4,76 %; церебральная ишемия – 3,81 %; гипотония и атрофия – 2,86 %; пороки сердца – 2,86 %; косоглазие, опущение верхнего века (птоз) – 2,86 %; полидактилия – 2,86 %; энцефалопатия – 1,91 %; микроцефалия – 1,91 %; «*spina bifida*» – 1,91 %; парез – 0,95 %; синдактилия – 0,95 %). Кроме того, отмечено, что у этих женщин рождается больше мальчиков, чем девочек (Жангабулова Г.Ж., 2013).

А.Г. Калинина и соавт. (2012) исследовали здоровье новорожденных от матерей, употреблявших различные алкогольные напитки в период, предшествовавший беременности. Новорожденные матерей, потреблявших пиво и энергетические напитки до беременности, имели статистически достоверно более низкие показатели по шкале Апгар; рождались на более ранних сроках беременности и имели более низкую массу тела при рождении.

S. Johnson et al. (1996) и M. Church et al. (1988) отмечали, что дети, подвергнутые воздействию алкоголя внутриутробно, чаще заболевали бактериальными инфекциями (менингит, пневмония, средний отит, гастроэнтерит и сепсис), инфекциями мочевых путей и верхних дыхательных путей. У этих детей чаще диагностировались отклонения со стороны центральной нервной системы. Авторами были выявлены более низкий уровень эозинофилов и нейтрофилов, уменьшенная циркуляция лимфоцитов и гипогаммаглобулинемия.

При оценке функционального состояния зрительного анализатора у детей из детских домов с ФАС в возрасте 10–16 лет отмечено, что у детей с ФАС патология глаз присутствовала в 60% случаев (Гуммель К.К. и соавт., 2007). Рядом авторов проведена комплексная оценка анатомических и функциональных изменений органа зрения у детей с ФАС. Выявлено, что по сравнению со здоровыми детьми у детей с ФАС чаще наблюдаются патологические изменения зрительного анализатора (блефарофимоз, эпикантус, телекантус, микрофтальм, птоз верхнего века и косоглазие; снижение остроты зрения и др.) (Гуммель К.К. и соавт., 2007; Брже-

ский В.В. и соавт., 2007; Шефер К.К., 2012; Парамей О.В., 2012; Gummel K. et. al., 2012; Gummel K., 2013).

С.Б. Хацкель и И.В. Попов (2005; 2009; 2011) обследовали 575 детей раннего возраста из психоневрологического дома ребенка Санкт-Петербурга. При проведении сравнительного анализа фенотипических признаков и малых пороков развития у детей-сирот с токсико-метаболическим и с гипоксическим поражением нервной системы выявлено, что независимо от этиологии поражения нервной системы стигматизация у детей-сирот выше, чем у здоровых детей в популяции. Кроме того, стигматизация детей с алкогольным поражением нервной системы была выше, чем при гипоксическом поражении ($p < 0,001$). У детей статистически достоверно чаще формируются врожденные пороки развития органа зрения и респираторной системы, а также имеется тенденция к увеличению частоты пороков сердечно-сосудистой системы, почек и скелета. Сравнение вариантов исходов пребывания в домах ребенка показало, что дети с алкогольным поражением нервной системы чаще становятся инвалидами и пациентами психоневрологических интернатов. Возвращение таких детей в семью является большой редкостью.

Результаты исследования некоторых авторов свидетельствует о том, что алкоголизм у родителей оказывают серьезное влияние на психическое развитие детей и является одной из причин формирования задержки умственного развития и умственной отсталости (Корнилова А.А. и соавт., 2005; Coles C.D. et al., 1991; Coles C.D., 2001).

L.C. Miller et al. (2006; 2007) обследовали 234 ребенка из домов ребенка (121 мальчик, 101 девочка, пол 12 детей не указан) с целью проведения систематического исследования фенотипических черт, связанных с перинатальным воздействием алкоголя на плод у детей из домов ребенка, и определения связи между фенотипическими находками, физическим и психическим развитием детей, медицинским и социальным анамнезом. Выявлено, что 13 % имели общий балл выраженности фенотипических черт на уровне, характерном для алкогольной перинатальной экспозиции; 45 % – умеренный балл по выраженности фенотипических черт.

Некоторыми авторами проведён анализ возрастной манифестации ФАС у детей. Выборка состояла из 46 детей с ФАС: 16 новорожденных от 34 до 40 недель гестации (1-я группа) и 30 детей – от 1 мес. до 5 лет (2-я группа) из наблюдательного родильного дома, специализированного неонатологического стационара и специализированных домов ребенка. Показано, что для новорожденных характерно отсутствие связи объема и характера употребления матерью алкоголя, а также показателей ЭЭГ с морфологическими и неврологическими признаками ФАС. У детей в возрасте от 1 месяца до 7 лет отмечалась связь лицевых дизморфий с ультразвуковыми признаками поражений головного мозга, формированием задержки психического развития, а также межполушарной симметрией на ЭЭГ ($r=0,429-0,731$; $p<0,05-0,01$). Тяжесть поражения нервной системы была ассоциирована с количеством употребленного алкоголя матерью во время беременности, зрелостью биоэлектрической активности ($r=0,712-0,896$; $p<0,05-0,01$). Объем и характер употребления алкоголя коррелировали с пороками развития внутренних органов и формированием косоглазия ($r=0,389-0,404$; $p<0,05$) (Легонькова С.В., Пальчик А.Б., 2009; Легонькова С.В., 2011).

А.Б. Пальчиком и соавт. (1997; 2002; 2009) для выявления особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей раннего возраста с антенатальной экспозицией опиатов и алкоголя было обследовано 138 новорожденных с опиатным абстинентным синдромом (ОАС); 46 детей с ФАС: 16 новорожденных в возрасте до 40 нед., 30 – в возрасте 1 мес.–5 лет из наблюдательного родильного дома специализированного неонатологического стационара и специализированных домов ребенка. Выявлено различие в ЭЭГ-показателях у детей с ОАС и ФАС. У детей с ФАС основным электрографическим паттерном является замедление биоэлектрической активности в лобных областях ($\chi^2=10,42$; $p=0,0013$).

Для определения влияния алкоголизации родителей на формирование инвалидности у детей Т.А. Соколовской и соавт. (2009) было проведено наблюдение 198 семей с детьми инвалидами: 61 семья, представители которых указали на систематическое употребление ими алкоголя (основная группа), и 137 семей, члены

которых систематически алкоголь не употребляют и алкоголизмом не страдают (контрольная группа). Выявлено, что в семьях, где есть алкоголизация родителей, в 2,2 раза больше маловесных детей; пролонгированных признаков гипоксии у новорожденных (сохранение низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни) при легкой степени гипоксии – в 1,2 раза больше, при асфиксии средней степени тяжести – в 1,5 раза; ниже оценка параметров развития в раннем детском возрасте, особенно при алкоголизме отца (при этом в 9 раз чаще наблюдалась задержка физического развития; в 2 раза чаще регистрировались гидроцефалия, энцефалопатия и рахит); больший процент часто болеющих детей. В группе детей, родители, которых злоупотребляли алкоголем, 68,8 % заболеваний, приведших детей к инвалидности, составляли нервно-психические болезни и врожденные аномалии развития (42 наблюдения). При этом психические расстройства в основной группе встречались в 1,7 раза чаще. Среди психических расстройств подавляющее большинство заболеваний (77,8 %) составляла умственная отсталость.

Характерным для детей, чьи матери принимали алкоголь во время беременности, было наличие задержки физического развития с первого года жизни – 3,2 %; к 2 годам – 27,3 %; в 4 года – 50 %. Особенностью детей, рождённых алкогользависимыми женщинами, было низкое (85,7 %) и резко дисгармоничное физическое развитие (45,5 %) в раннем возрасте. Дети, рождённые алкогользависимыми женщинами, имели выраженные нарушения обмена гормонов, в наибольшей степени – гормонов печени. При изучении показателей психического развития детей, рождённых от наркозависимых и алкогользависимых матерей, из детского дома ребенка, выявлены крайне низкие показатели психического развития детей обеих групп (Шурыгин Г.И., 1974; Юрьев В.В. и соавт., 2000; Гречаный С.В., 2002; Каширская Е.И., 2010; Coles C.D. et al., 1997).

При изучении влияние никотина и алкоголя на здоровье новорожденных в возрасте до 1 мес. из педиатрического стационара клинического родильного дома Омска выявлено, что у детей, рождённых от курящих матерей и употреблявших алкоголь во время беременности, в 58,5 % случаев наблюдались задержки вну-

триутробного развития; в 3,5 раза чаще по сравнению с контролем дети были на искусственном вскармливании с первых дней жизни; средняя величина максимальной убыли массы тела в периоде новорожденности составляла у этих детей $117,0 \pm 61,2$ г; время восстановления первоначальной убыли массы тела затягивалось до трех недель; церебральная ишемия I-II степени была установлена у 95% детей; стигмы дисэмбриогенеза выявлены у 100% детей (Хорошкина Л.А., Кривцова Л.А., 2010).

При изучении этнических и региональных особенностей ФАС в Республике Саха (Якутия) и в Санкт-Петербурге в условиях обсервационного родильного дома, специализированного неонатологического стационара, психоневрологических домов ребёнка и коррекционного детского дома для детей с отклонениями в развитии было обследовано 39 детей европеоидной расы с ФАС в возрасте до 7 лет (СПб.), 39 детей с ФАС (18 детей коренных народностей, 21 – европеоидной расы). Выявляемость ФАС при этом отличается в различных медицинских учреждениях и колеблется в пределах от 0,79 до 3,6 % в родильном доме, достигая в специализированных учреждениях 46,4 %. Сопоставления клинической манифестации ФАС у детей из Санкт-Петербурга и Якутии показали, что у детей эвенков и саха до 3 лет глазная щель достоверно короче, чем у детей-европеоидов, независимо от места их проживания; у детей из Якутии достоверно чаще отмечены 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 не выявлено (Пальчик А.Б. и соавт., 2011; Safronova G.I. et al., 2012).

С.Б. Хацкель и И.В. Попов (2011) изучили фенотип у 882 воспитанников домов ребенка. У 78,2 % воспитанников количество малых аномалий развития (дисплазия соединительной ткани) выше порогового уровня и в 4 раза выше, чем в популяции. У всех воспитанников имелись перинатальные поражения головного мозга. У детей с низким уровнем стигматизации алкогольное поражение ЦНС было выявлено в 5 % случаев, со средним – в 11 % случаев, с высоким уровнем – в 54 % случаев. Всего у 256 воспитанников были выявлены малые аномалии разви-

тия вследствие воздействия алкоголя во внутриутробном периоде. Наиболее выраженная дисплазия соединительной ткани обнаружена у детей с внутриутробной алкогольной интоксикацией. У 97 % из них отмечались максимальный уровень стигматизации и максимальное разнообразие видов аномалий (статистически достоверно выше, чем при поражениях ЦНС иной этиологии).

Прогноз ФАС неблагоприятный. Даже легкая форма алкогольного синдрома у плода приводит в дальнейшем к тяжелым последствиям для ребенка. Алкогольный синдром у плода — заболевание неизлечимое, требующее пожизненной медицинской помощи (Журба Л.Т. и соавт., 1981; Жулин В.В. и соавт., 1989; Dervries J. et al., 2004).

Установлено, что клиническая симптоматика ФАС с возрастом уменьшается (краниоцефальная дисморфия); при этом неврологические нарушения, присущие ФАС, всегда имеют прогрессирующий характер (Смольникова Н.М. и соавт., 1982; Казакова П.Б. и соавт., 1987; Josub S. et al., 1981; Cahuana Cardenas A. et al., 1982; Ticha R. et al., 1983; Warren K.R. et al., 2001; West J.R. et al., 2005).

Важно отметить, что все сложности, которые могут возникнуть вследствие дисфункции центральной нервной системы, а именно психические нарушения, плохие адаптивные и социальные навыки, приводящие к трудностям обучения в школе и проблемам с будущим трудоустройством, могут быть предотвращены или хотя бы скомпенсированы благодаря ранней диагностике и соответствующему вмешательству (Зенков Л.П. и соавт., 2004; Streissguth A.P. et al., 1993; Swayze V.W. et al., 1997; Streissguth A.P. et al., 2004; Stromland K. et al., 2005; Wilton G. et al., 2006).

1.7 Профилактика употребления алкоголя при планировании беременности и в пренатальном периоде

Выявление беременных женщин, употребляющих алкоголь, является важным в профилактике ФАС, так как известно, что даже низкий уровень пренатального потребления алкоголя может оказывать отрицательное воздействие на развивающийся плод. Воздержание от алкоголя на ранних сроках или в течение второго

триместра беременности не устраняет риск врожденных дефектов, но может смягчить некоторые психические и поведенческие нарушения (Вегхейн П.В. и соавт., 1981; Борисов Е.В. и соавт., 1983; Жигунова Г.В., 1988; Чеботарь Н.А. и соавт., 1993; Коннор П. и соавт., 1999; Малахова Ж.Л., 2012).

Важным является то, что беременные женщины, злоупотребляющие алкоголем, пытаются скрыть этот факт от врача (Morrow-Tlucak M. et al., 1989). Еще одной сложностью при выявлении беременных женщин, употребляющих алкоголь, является тот факт, что традиционные анкетные опросники для скрининга употребления алкоголя были разработаны для мужчин (Bradley K.A. et al., 1998).

Использование анализа *выдыхаемых газов или мочи* у беременных пациенток будет неприемлемым с учетом быстрого метаболизма алкоголя и структуры употребления алкоголя большинством беременных женщин (Testa M. et al., 1996; Шилко В.И. и соавт., 2011; Lundberg L.S. et al., 1997).

Исследование ряда авторов продемонстрировало потенциальную ценность *материнских маркёров крови* для определения уровня потребления алкоголя во время беременности, а также для более ранней идентификации с целью подтверждения поражения плода и разработки новых методов терапии (Stoller J.M. et al., 1998; Jones K.L. et al., 1998; Stoller J.M., 1999; Шилко В.И. и соавт., 2011).

Среди возможных биомаркёров можно указать: продукты спиртового метаболизма — FAEEs (метаболические продукты, которые следуют из взаимодействия между спиртовыми и жирными кислотами), некоторые ферменты, которые участвуют в метаболизме этанола и концентрация которых увеличивается в присутствии алкоголя: цитохром P4502E1 (Raucy J.L., 1991), каталаза (Koechung U.M. et al., 1992), белковые аддукты ацетальдегида (Sillanaukee P. et al., 1999; Hazelett S.E. et al., 1998), продукты окисления (Helander A. et al., 1999), белки сыворотки крови (Robinson M.K. et al., 1995), гамма-глутамилтрансфераза (Allen J.P. et al., 2001), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) (Sillanaukee P. et al., 1999), гематокрит (Mundle G. et al., 2000).

Таким образом, биомаркёры потребления женщиной алкоголя могут использоваться для первичной или вторичной профилактики.

R.J. Sokol и соавт. (1989) разработали простой и краткий опросник, помогающий выявлять женщин, употребляющих алкоголь во время беременности, но опровергающих этот факт. Данный опросник не напрямую, а косвенными вопросами позволяет выявить примерное количество употребляемого женщиной алкоголя. С учетом потенциальных неблагоприятных последствий пренатального воздействия алкоголя короткие анкетные опросники являются важной профилактической мерой.

В Российской Федерации исследователи из Санкт-Петербургского университета и Государственного педагогического университета Нижнего Новгорода с 2003 г. проводят работу по проекту предотвращения употребления алкоголя женщинами во время беременности. Такие исследования ведутся в сотрудничестве с Центром медико-санитарных дисциплин Университета Оклахомы и финансируются национальными институтами здоровья и центрами по борьбе с болезнями и профилактике болезней США. В рамках этого проекта выполнен сбор данных с целью создания базы для разработки стратегий профилактики; разработаны учебные материалы для общественности и врачей; проведено рандомизированное испытание в 20 учреждениях для тестирования мероприятий по профилактике среди женщин из группы риска (Balachova T., 2008; Balachova T. et al., 2009; Barden-O'Fallon J. et al., 2010; Balachova T., 2011; Balachova T. et al., 2011; WHO. Global status report on alcohol and health, 2011).

В профилактике ФАС и ФАСН большая роль и ответственность принадлежат акушерам-гинекологам. Результаты исследования Т. Balachova и В. Bonner с соав. (2007) показали, что врачи, особенно врачи акушеры-гинекологи, являются для женщин наиболее значимым источником информации о здоровье и беременности: женщины склонны следовать их советам и в большей степени доверяют врачу акушеру-гинекологу в отличие от таких источников информации, как СМИ, специальная литература, реклама, близкие и друзья. Показательно, что 75 % женщин, прекративших употреблять алкоголь после того, как узнали о беременности, сообщили, что на их решение повлиял врач акушер-гинеколог.

Исследования, проведенные в ряде стран, также выявили, что краткое

вмешательство врача акушера-гинеколога уменьшает употребление алкоголя пациентками и существенно снижает риск ФАС и ФАСН. Выяснилось, что даже 5-минутное вмешательство (совет врача) по поводу употребления алкоголя оказывается не менее эффективным, чем длительная беседа. Эффективность врача в работе с алкогольной проблемой зависит от времени, приоритетов в работе, понимания своей ответственности за здоровье пациента, представлений о влиянии алкоголя, а также от навыков и уверенности в возможностях своего влияния на пациента (Балашова Т.Н. и соавт., 2007; Балашова Т.Н. и соавт., 2008; Балашова Т.Н. и соавт., 2010; Балашова Т.Н. и соавт., 2012).

Проводя краткосрочное вмешательство по поводу употребления алкоголя женщиной, врач акушер-гинеколог может предотвратить необратимые врожденные нарушения и инвалидность ребенка (Радзинский В.Е и соавт., 2009; Chudley A. et al., 2005).

Краткосрочное вмешательство, как показывают результаты исследований, является эффективным инструментом в работе с проблемой употребления алкоголя, в том числе во время беременности. Целью его является снижение употребления алкоголя женщинами, не испытывающими зависимости от алкоголя. Имеются также сведения об использовании техники обсуждения и подписания с пациентом терапевтического «контракта» или направление на консультацию к специалисту. При наличии зависимости от алкоголя краткого вмешательства, как правило, недостаточно; в таких случаях женщину следует направлять на специализированное лечение. Разработанное авторами краткосрочное вмешательство обычно ограничивается 1–4 встречами и проводится в лечебном учреждении, не специализирующемся на проблемах алкоголизма (Оклахома 2011; Olson H.C. et al., 1998; Tough S.C. et al., 2005).

Эффективные вмешательства, направленные на уменьшение употребления алкоголя, содержат, по крайней мере, два из трех компонентов: оценка риска и предоставление пациенту обратной связи об этом риске, совет, постановка цели. Назначение последующих посещений (прослеживание) также улучшает результативность вмешательства (Оклахома, 2011; Балашова Т.Н. и соавт., 2010; Балашова

Т.Н. и соавт., 2012).

Если женщина находится в детородном возрасте и употребляет алкоголь, но не использует контрацепцию, то вмешательство фокусируется на предупреждении непланируемой беременности (Tough S.C. et al., 2004; Tough S.C. et al., 2005). Метод контрацепции подбирают с учетом медицинских показаний и противопоказаний, а также с учетом условий жизни семьи. Подбор контрацептивов должен быть индивидуальным; делать это должен только врач с учетом предпочтений женщины.

Скринингу подлежат все женщины детородного возраста. Особо следует обратить внимание на следующие группы: беременные женщины; женщины, планирующие беременность; женщины детородного возраста, не использующие контрацепцию; пьющие женщины группы высокого риска; подростки и женщины студенческого возраста; кормящие матери (Москаленко В.Д., 2002; Москаленко В.Д., 2008; Регентова А.Ю., 2012; Gladstone J. et al., 1996; Young R. et al., 2006; Ganaraja B. et al., 2007).

Было разработано несколько коротких опросников, которые используются для скрининга. Скрининговое исследование не направлено на постановку диагноза (алкоголизма), а предназначено для выявления необходимости обсуждения с женщиной степени риска употребления алкоголя в период беременности. В основном в работе с беременными женщинами используются такие скрининговые инструменты, как опросники TOCO (T-ACE) и ТОПАС (TWEAK) (Russell M. et al., 1994; Russell M., 1994; Sampson P.D. et al., 1997; Chang G. et al., 1999; Chang G. et al., 2001).

Следует отметить, что по данным исследований один вопрос: («как часто Вы употребляете 4 и более доз за один раз?») оказывается не менее чувствительным скринингом употребления алкоголя на уровне риска для здоровья женщины, чем более расширенный опрос или методики скрининга. Положительный ответ на этот вопрос (любая частота такого употребления) указывает на риск для здоровья женщины, а в случае наступления беременности – на высокий риск воздействия алкоголя на плод. При отрицательном ответе на этот вопрос, если имеются сомнения, исследователи рекомендуют задать

дополнительные вопросы или применить какую-либо из методик скрининга (Balachova T.N., 2008).

Этими же авторами была доказана эффективность вмешательства, направленного на профилактику ФАС/ФАСН, которое фокусируется на двух направлениях: употребление алкоголя и планирование беременности. Суть профилактики состоит в следующем: если женщина беременна или планирует беременность, цель вмешательства – полный отказ от употребления алкоголя; если женщина нерегулярно использует контрацепцию (может забеременеть), цель вмешательства зависит от выбора женщины: предупреждение беременности и/или отказ от употребления алкоголя (Balachova T., 2008; Balachova T.N. et al., 2012).

T.N. Balachova et al. (2007) определили знания, установки и поведение врачей в отношении употребления алкоголя женщинами во время беременности. Участники исследования опрашивались в различных учреждениях (женские консультации, образовательные колледжи для взрослых, наркологические учреждения и кафедры последипломного образования врачей). Данные 7 фокус-групп показали, что немногие врачи имеют представление о ФАС и его симптомах. Знания участников о воздействии алкоголя на плод были ограничены; некоторые участники сомневались в том, что эффект алкоголя на плод может быть негативным (Balachova T.N. et al., 2007).

Г.Л. Инсуриной с соавт. (2009) выделены 7 фокус-групп (гинекологи, наркологи, педиатры, беременные женщины, женщины детородного возраста, женщины с опытом алкогольной зависимости, мужа / партнеры беременных женщин) – 900 женщин (интервьюирование) для того, чтобы получить информацию о существующих у различных групп населения установках в отношении употребления алкоголя во время беременности, о распространенности этого явления, о факторах, влияющих на сокращение или прекращение употребления алкоголя беременными женщинами.

Т.Н. Балашова и соавт. (2007; 2010) разработали профилактические программы ФАС/ФАСН. На основании результатов своих исследований ими был разрабо-

тан сайт www.fasnet.net, который включает два раздела: для женщин и для специалистов.

Т.Н. Балашова и соавт. (2012), А.Ю. Регентова (2012) определили предпочтения женщинами репродуктивного возраста из городских женских консультаций в отношении «позитивных» и «негативных» образовательных материалов по профилактике ФАСН, а также разработали и оценили эффективность материалов для профилактики ФАС. Это различные типы информационных брошюр, содержащих позитивную, негативную и нейтральную информацию, повышающую общий уровень знаний женщин детородного возраста о ФАС и способствующих изменению поведения женщин, а именно отказ от употребления алкоголя во время беременности, что снижает уровень потребления алкоголя женщинами в целом.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач у 545 женщин было изучено влияние различных доз алкоголя до и во время беременности на гестационный процесс, состояние плода, здоровье новорожденного (НР) и детей первого года жизни. Женщины были родоразрешены в областном перинатальном центре Иркутска за период с 2012 по 2014 гг. Оценка медико-биологических данных, особенностей клинико-лабораторных показателей гестационного процесса и родоразрешения проводилась в сравнительных группах.

Группы формировались на основании факта употребления алкоголя во время беременности:

1 группа (n=261) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=284) – женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло от 1 до 11 доз (350–3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

В клиническое наблюдение были включены 209 женщин:

I группа (n=101) – женщины, которые не употребляли алкоголь во время беременности (контрольная группа);

II группа (n=108) – женщины, употреблявшие алкогольные напитки во время беременности от 1 до 11 доз (350–3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского (основная группа).

Критериями включения женщин в основную группу являлись: употребление алкоголя во время беременности; отсутствие тяжелой соматической патологии; принадлежность женщин к европейской расе.

Критериями включения женщин в контрольную группу являлись: неупотребление алкоголя во время беременности; отсутствие тяжелой соматической патологии; принадлежность женщин к европейской расе.

Критериями исключения женщин из исследования являлись: наличие сопутствующей тяжёлой соматической патологии; наличие обострений инфекционных заболеваний (бактериальных и вирусных); наличие инфекций, передаваемых половым путём, в том числе ВИЧ-инфекция; употребление женщиной наркотических средств; отказ женщин от дальнейшего наблюдения; смена места жительства исследуемых женщин и их детей; хроническая алкогольная зависимость.

Аналогично были сформированы группы НР, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, и матерей, которые не употребляли алкоголь в пренатальном периоде:

I группа (n=101) – НР, родившиеся от матерей, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

II группа (n=108) – НР, родившиеся от пьющих матерей, у которых употребление алкоголя за время беременности составляло от 1 до 11 доз (350–3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Следует отметить, что *в зависимости от принятой дозы алкоголя* пьющих женщин поделили на мало и умеренно пьющих.

В итоге женщины были разделены на три группы:

1 группа (n=101) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=75) – мало пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа (n=33) – умеренно пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до $\leq 3\ 850$ мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Таким же образом на три группы были разделены НР:

1 группа (n=101) – новорождённые, родившиеся от матерей, которые ни разу в течение беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=75) – НР, родившиеся от мало пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа (n=33) – НР, родившиеся от умеренно пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от 750 до 3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Такое деление обследованных позволяет детально изучить влияние алкоголя на развитие осложнений беременности, нарушений в системе «мать–плод» и у новорожденного.

На *I этапе* проводили опрос беременных женщин и женщин в послеродовом периоде (анамнез, социодемографические показатели, употребление алкоголя, другие вредные привычки, планирование семьи, методы контрацепции, прием витаминов, питание женщины до и во время беременности).

При проведении исследования, чтобы не ущемлять права у женщин после информирования у них получали информированное согласие. Работа одобрена этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с обследуемыми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000; последний пересмотр – октябрь 2008, Сеул)). Для выявления факта употребления алкоголя до и во время беременности и определения группы и степени риска применяли опросники (инструменты скрининга) ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK), АУДИТ (AUDIT) (Sampson P.D. et al., 1997; Chang G. et al., 1999; Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012; Дикке Г.Б., 2011; URL <http://www.netfas.net>).

В опроснике *ТОСО*, например, ответ на каждый из четырех вопросов занимает меньше минуты:

Толерантность. Какое количество спиртного Вам нужно выпить, чтобы почувствовать опьянение?

Ответы: 1 дозу, меньше 2 или больше доз.

Окружающие. Осуждали ли Вас окружающие за употребление алкоголя?

Ответы: Да. Нет.

Сократить. Осознавали ли Вы когда-либо, что Вам необходимо меньше пить?

Ответы: Да. Нет.

Опохмелиться. Выпивали ли Вы когда-нибудь с утра после того, как проснулись, чтобы успокоить нервы или избавиться от похмелья?

Ответы: Да. Нет.

Оценка. Толерантность: ответ больше 2 доз оценивается в 2 балла; если 2 дозы или меньше – 0 баллов. Во всех остальных вопросах ответ «Да» оценивается в 1 балл, «Нет» – 0 баллов. Суммарная оценка 2 или более баллов расценивается как скрининг риска и требует дальнейшей диагностики.

По **опроснику ТОПАС** выявлялась информация о следующем:

толерантность (переносимость) к алкоголю (сколько доз необходимо, чтобы алкоголь заставил Вас заснуть или потерять сознание? Если Вы никогда не пьете до потери сознания, то какое наибольшее количество доз Вы выдерживали или можете выдержать?).

Обеспокоенность: беспокоятся ли семья или друзья о поведении, связанном с употреблением алкоголя?

Похмеление (отмечается ли потребность опохмелиться утром после «вчерашнего?»).

«Пропуски» или амнезия при употреблении алкоголя.

Ощущение потребности *сократить* употребление алкоголя.

Счет простирался от нуля до семи. Вопросы «переносимости» и «беспокойства» приносят по два балла каждый, другие три вопроса – по одному баллу. Любое подтверждение вопроса о беспокойстве оценивается в два балла. В вопросе о переносимости, если необходимы три или более дозы, чтобы почувствовать опьянение, вопрос оценивается в два балла. Другие версии вопроса о переносимости выясняют.

Толерантность оценивается в два балла, если женщине необходимы 4 или более доз. В остальных вопросах каждый положительный ответ оценивается в 1

балл. Таким образом, три или более балла по ТОСО указывают на чрезмерное или рискованное употребление алкоголя.

Опросник АУДИТ – анкетный опрос (10 вопросов) разработан Всемирной организацией здравоохранения для того, чтобы распознать индивидуумов, чье употребление алкоголя стало опасным или вредным для их здоровья. Вопросы составлены так, чтобы определить частоту потребления алкоголя, признаки зависимости, а также личные и социальные последствия употребления алкоголя. Первые три вопроса АУДИТ обращаются к количеству, частоте и максимальному количеству употребленного алкоголя. В остальной части анкетного опроса выявляются чувство вины из-за употребления алкоголя и потребность утром выпить после тяжелой попойки.

Эффективные вмешательства, направленные на уменьшение употребления алкоголя содержат, по крайней мере, два из трёх компонентов: оценка риска и предоставление пациенту обратной связи об этом риске; совет и постановка цели; назначение последующих посещений (прослеживание).

Если женщина находится в детородном возрасте и употребляет алкоголь, но не использует контрацепцию, то вмешательство фокусируется на предупреждении непланируемой беременности. Метод контрацепции подбирают по медицинским показаниям и противопоказаниям, принимая во внимание условия жизни семьи. Подбор контрацептивов должен быть индивидуальным; делать это должен только врач с учетом предпочтений женщины.

На *II этапе* проводили клинико-лабораторное обследование беременных, женщин в послеродовом периоде и их новорожденных. На *III этапе* осуществляли ретроспективный анализ историй родов женщин и НР, на *IV этапе* – клиническое обследование детей в возрасте 6 и 12 месяцев, фотографирование детей с подтверждённым диагнозом («Фетальный алкогольный синдром» и «Фетальный алкогольный спектр нарушений»); на *V этапе* осуществляли статистический анализ полученных данных.

В таблице 2.1 и 2.2 представлены основные методы исследования, проводимые при динамическом наблюдении за женщинами и новорожденными.

Таблица 2.1 – Материалы и методы исследования женщин в соответствии с основными разделами

<i>Метод исследования</i>	<i>Кол-во женщин</i>
Опрос беременных женщин с помощью опросников ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK), АУДИТ (AUDIT)	545
Ретроспективный анализ историй родов беременных женщин	545
Клинические наблюдения	209
Проспективное наблюдение беременных женщин контрольной группы	101
Проспективное наблюдение беременных женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности	108
Обследование системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферол, ретинол) у беременных женщин, которые не употребляли спиртные напитки во время беременности	93
Обследование системы ПОЛ–АОЗ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферол (витамин Е), ретинол (витамин А)) у беременных женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности	108
Обследование системы ПОЛ–АОЗ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферол, ретинол) у женщин в послеродовом периоде, которые не употребляли спиртные напитки во время беременности	62
Обследование системы ПОЛ–АОЗ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферол, ретинол) у женщин в послеродовом периоде, которые употребляли спиртные напитки во время беременности	68
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) у беременных женщин, которые не употребляли спиртные напитки во время беременности	46
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) беременных женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности	59
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) у женщин в послеродовом периоде, которые не употребляли спиртные напитки во время беременности	62
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) у женщин в послеродовом периоде, которые употребляли спиртные напитки во время беременности	68

Продолжение таблицы 2.1

<i>Метод исследования</i>	<i>Кол-во женщин</i>
Гормональное обследование женщин, которые не употребляли алкогольные напитки во время беременности (АФП, ХГЧ, β -ХГЧ, РАРР, эстрадиол, прогестерон, Т ₄ своб, Т ₃ своб, ТТГ, кортизол)	48-231
Гормональное обследование женщин, которые употребляли алкогольные напитки во время беременности (АФП, ХГЧ, β -ХГЧ, РАРР, эстрадиол, прогестерон, Т ₄ своб, Т ₃ своб, ТТГ, кортизол)	24-268
Патогистологическое исследование плаценты у женщин, которые не употребляли спиртные напитки во время беременности	49
Патогистологическое исследование плаценты у женщин, которые употребляли спиртные напитки во время беременности	63

Таблица 2.2 – Материалы и методы исследования новорожденных в соответствии с основными разделами

<i>Метод исследования</i>	<i>Количество новорождённых</i>
Клинические наблюдения	209
Ретроспективный анализ историй новорождённых	209
Проспективные наблюдения новорождённых, матери которых не употребляли спиртные напитки во время беременности	101
Проспективные наблюдения новорождённых, матери которых употребляли алкогольные напитки во время беременности	108
Обследование системы ПОЛ–АОЗ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы) у новорождённых, матери которых не употребляли спиртные напитки во время беременности	66
Обследование системы ПОЛ–АОЗ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, глутатиона восстановленного, глутатиона окисленного, супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, глутатион-пероксидазы, α -токоферол (витамин Е), ретинол (витамин А)) у новорождённых, матери которых употребляли алкогольные напитки во время беременности	74
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) у новорождённых, матери которых не употребляли спиртные напитки во время беременности	60
Исследование микроэлементного состава крови: железо (Fe), медь (Cu), цинк (Zn), магний (Mg), натрий (Na), кальций (Ca) у новорождённых, матери которых употребляли алкогольные напитки во время беременности	51

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Биохимические методы исследования (показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ) проводились в лаборатории патофизиологии репродукции ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ».

Гормональные исследования проводились в лаборатории областного перинатального центра Иркутска.

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и цитолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови для гормональных и биохимических исследований осуществляли натощак из локтевой вены у женщин исследуемых групп в 1-й и 2-й половине беременности и у женщин в послеродовом периоде.

Определение концентраций гормонов проводили с помощью хемилюминесцентного анализатора «Immulite» 2000 фирмы Siemens (США) для проведения иммунологического анализа. Преимущество метода заключается в том, что в автоматическом режиме выполняются все этапы пробоподготовки до получения результата, что полностью исключает ошибку лаборанта. Метод имеет высокую точность и чувствительность (10^{-9} – 10^{-12}). Для сравнения: чувствительность обычного иммуноферментного анализа (ИФА) (анализатора энзимов иммуноферментный) – 10^{-6} .

Содержание биоэлементов в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания) с помощью коммерческих наборов: цинк (Sentinel, Италия), медь (Spinreakt, Испания), железо (BioSystems, Испания), магний (Bioson, Германия), кальций (Human, Германия).

Определение содержания субстратов ПОЛ – изолированных двойных связей (Дв.св.) – проводили по методу И.А. Волчегорского и др. (1989).

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ) определяли тем же методом, основанным на интенсивном

поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (*Дв.св*), 232 (*ДК*) и 278 (*КД-СТ*) нм на спектрофотометре СФ-56.

Для расчета *ДК* использовался молярный коэффициент экстинкции $K=2,2 \cdot 10^5$ моль⁻¹ см⁻¹. Содержание *Дв.св*, *КД-СТ*, *ДК* выражали в относительных единицах и микромолях на литр, общих липидов – в граммах на литр.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по методу В.Б. Гаврилова и др. (1987), основанного на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида, связывание молекулы которого с двумя молекулами тиобарбитуровой кислоты (ТБК) приводит к формированию окрашенного комплекса ТБК-активных продуктов (ТБК-АП). Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта с использованием контрольного (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартного (0,2 мл $5 \cdot 10^{-6}$ М раствора 1,1,3,3-тетраметоксипропана («ICN») вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворов. В каждой пробе регистрировали интенсивность флюоресценции при $\lambda_{\text{возб}}=515$ нм и $\lambda_{\text{исп}}=554$ нм на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF= RF=1501 (Япония); концентрацию ТБК-АП (или МДА) выражали в микромолях на литр.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) (Misra H.P., Fridovich I., 1972) измеряли на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=RF=1501 (Япония) при $\lambda=320$ нм. Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при рН = 10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали с добавления адреналина. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50 %. Активность СОД выражали в условных единицах.

Оценку общей антиокислительной активности (АОА) крови проводили по методу Г.И. Клебанова и др. (1988) на спектрофотометре СФ-56 (Россия). Для этого использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки

крови тормозить накопление ТБК-активных продуктов в суспензии. Перекисное окисление липидов индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, причем контрольная проба не содержала плазмы крови. Общую АОА выражали в условных единицах оптической плотности.

Определение α -токоферола и ретинола проводили флюорометрическим методом Р.Ч. Черняускене и др. (1984) на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, α -токоферол фирмы Serva и all-trans-retinol фирмы Sigma; α -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda = 294$ нм и флюоресценции при $\lambda = 330$ нм; ретинол – при $\lambda = 335$ нм и $\lambda = 460$ нм. Содержание α -токоферола и ретинола выражали в микромолях на литр.

Измерение содержания восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона проводили флюориметрическим методом Р.У. Hissin и др. (1976). Суть метода заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH=8,0 и образованием флюоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение GSSG проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флюорометрическим методом, но в более щелочной среде (pH=12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы был добавлен N-этилмалиенит. Условия регистрации флюоресценции были идентичны. Измерения осуществляли на спектрофлюорофотометре «Shimadzu» RF=1501 (Япония) при $\lambda_{\text{ex}}=350$ нм и $\lambda_{\text{em}}=420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в микромолях на литр.

Интегральные показатели являются более чувствительными при оценке нарушения антиоксидантного статуса и развитии окислительного стресса по сравнению с отдельными показателями (Биленко М.В., 1989; Сафронов И.Д., 1999; Голиков П.П. и др., 2004; Резаев А.А., Кудрявцева Е.В., Надеждина И.Н., 2002; Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В., 2005; Матвеев С.Б., Пахомова Г.В., Кифус Ф.В., 2005; Натяганова Л.В., 2010; Колесникова Л.И. и др., 2012; Kolesnikova L.I. et.al., 2013).

Коэффициент степени окисленности липидов (СОЛ) был использован для оценки скорости процесса липопероксидации на разных этапах реакций ПОЛ. Расчет количественного отношения образующихся токсичных веществ пероксидации к продуктам предыдущей стадии реакции позволяет оценить скорость окислительных процессов. Если скорость окисления продуктов реакций ПОЛ замедляется, то происходит накопление недоокисленных продуктов на каждом этапе, что выражается в увеличении коэффициента СОЛ.

Оценка коэффициента СОЛ, предложенная в работе М.В. Биленко (1989), проводилась по соотношению величины светопоглощения липидного экстракта при 232 нм к ее величине при 220 нм: $СОЛ_1 = ДК / Дв.св.$

2.2.2 Методы оценки состояния плода

Программа наблюдения за течением беременности и развитием плода предполагала заполнение гравидограммы, в которой отмечались рост женщины, исходная масса тела, увеличение величины высоты стояния дна матки и окружности живота в течение беременности. В динамике определялись артериальное давление, основные гемодинамические, биохимические показатели. Проводились ЭКГ, осмотр терапевта, невролога.

Для оценки внутриутробного состояния плода согласно общепринятому стандарту применялось *ультразвуковое исследование* с измерением маточно-плацентарного и плодового кровотока на аппарате Voluson E 8, «Phillips» 22; 11, работающих в реальном масштабе времени.

Обязательным являлось УЗИ в следующие сроки беременности:

в первом триместре беременности – для уточнения срока гестации, выявления сопутствующей патологии гениталий и маркеров хромосомной патологии;

в сроке 20–24 недели – с целью определения темпа развития плода и возможного врожденного порока развития;

в сроке 32–34 недели – для уточнения соответствия фетометрических параметров плода сроку гестации, а также для оценки состояния плаценты и биофизического профиля плода;

в сроке 37–38 недель – по показаниям, для уточнения соответствия фетометрических параметров плода сроку гестации.

Методика УЗИ заключалась в проведении фетометрического определения размеров плода, что позволяет уточнить срок беременности, диагностировать задержку внутриутробного развития, некоторые пороки развития. Обязательным являлось измерение бипариетального размера головки, длины бедра, окружности живота. С 24 недель оценивались степень зрелости плаценты, её толщина, локализация, количество вод.

Для ультразвуковой оценки структурности плаценты использовали шкалу P.A. Grannunt et al. (1979), для оценки толщины плаценты – данные В.Н. Демидова (1992). Амниотический индекс в динамике беременности определяли по Т.К. Moore, J.E. Gaule (1990), недельный прирост фетометрических показателей – во время беременности (Deffer H., Harrist J., 1992).

Исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока проводилось с 22 недель беременности; а именно: измерение кривых скоростей кровотока в сосудах маточно-плацентарного и фетоплацентарного бассейнах кровообращения, артериях головного мозга плода. Исследовались С/Д-индекс, индекс резистентности (ИР) (Стрижаков А.Н., Игнатенко И.В., Ковалева Л.Г., 1997).

Изучение сердечной деятельности плода проводили в антенатальном периоде с помощью кардиотокографии (КТГ) на аппаратах фирмы OXFORD Sonicaid Team, Advanced Fetal Monitoring Sistem BFM 800.

Анализ кардиотокографии состоял из оценки реактивности плода по данным нестрессового теста, и подробного анализа кардиотокографической кривой с применением шкалы Н. Krebs (1978) и классификации перинатального комитета международной федерации акушеров-гинекологов (1997).

При анализе КТГ оценивали: базальный ритм, вариабельность, наличие или отсутствие акцелераций и децелераций, число шевелений плода. Запись КТГ про-

водили в утреннее время в период физиологической активности плода; длительность записи составляла от 40 до 60 мин; КТГ проводили в динамике беременности с 28 недель.

2.2.3 Патогистологическое исследование последа

Проводилось патогистологическое исследование 63 последов, полученных от женщин, употреблявших алкоголь во время беременности, и 49 последов от женщин контрольной группы.

При макроскопическом исследовании особое внимание уделялось форме плаценты, виду плодной и материнской поверхности, выраженности и размерам долек плаценты, наличию кальцинатов, очагов поражения и свертков крови. При осмотре экстраплацентарных оболочек учитывались их толщина, цвет, наличие очагов поражения. Обращалось внимание на состояние пуповины и характер ее прикрепления, наличие или отсутствие ложных и истинных узлов.

При микроскопическом исследовании брались кусочки плацент из центральных, парацентральных и периферических участков плацентарного диска. Кроме того, иссекались участки экстраплацентарных оболочек вблизи плацентарного диска и в дистальной части плодного мешка, у места его разрыва, а также отрезки пуповины.

Фиксация проводилась в 10 %-м формалине в течение двух суток, а аппаратная проводка – спиртформолом в одинаковых соотношениях. По одному часу кусочки плаценты фиксировались в четырех порциях изопропилового спирта, затем на час – в смесь спирта и толуола. После того, как препарат заливали по одному часу в трех порциях парафина, его помещали в термостат при $T=64^{\circ}\text{C}$. После термостата кусочки плаценты доставали из термостата, заливали парафином, резали микропрепараты, которые депарафинировались в толуоле и окрашивались гематоксилином и эозином.

При гистологическом исследовании оценивались: зрелость ворсин к сроку гестации, степень дистрофических изменений, наличие компенсаторных реакций, состояние сосудов опорных ворсин, наличие циркуляторных расстройств и их распространенность, состояние базальной пластинки, наличие и степень инфекционного поражения и его локализация, патологические изменения пуповины и оболочек.

2.2.4 Статистические методы исследования

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc, США). В зависимости от вида распределения данных применяли различные алгоритмы статистического анализа. Для представления количественных данных приводили описательные статистики. Чтобы оценить близость по нормальному виду распределения, использовали критерии согласия (Lilliefors, Kolmagorov – Smirnov, Shapiro – Wilks).

При выполнении множественных сравнений учитывали поправку Бонферрони, заключающуюся в вычислении скорректированного значения уровня значимости, зависящего от числа сравниваемых групп, по следующему правилу: $\alpha' = \alpha/k$, где $\alpha = 0,05$ – уровень значимости для двух групп; k – число сравниваемых групп. Для трёх групп $\alpha_3 = 0,05/3 = 1,7 \%$, или 0,017. При проведении статистических исследований критический уровень значимости α выбрали равным 0,05, что является общепринятым в медико-биологических исследованиях (Гланц С., 1999; Ильин В.П., 2013).

Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних значений в группах использовали параметрические критерии Стьюдента (t -критерий) и Фишера (F -критерий) (для независимых и зависимых выборок). В качестве непараметрических альтернатив t -критерия Стьюдента для независимых выборок использовали критерии Манна – Уитни. Для оценки частотных данных применяли критерий χ^2 - и Z -критерии.

Как один из вариантов сокращения размерности и выделения наиболее информативных признаков для различия групп, наряду с традиционными статистическими методами, был использован метод сокращения размерности с применением нейросетей в папке STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (Михалевич И.М., 2014).

Применение многофакторного дискриминантного анализа (с вычислением квадратов расстояний Махалобиса) позволило выявить значимость и степень влияния наиболее информативных показателей гормональной, перекисной и антиоксидантной систем в формировании окислительного стресса у женщин, употреблявших алкогольные напитки во время беременности (Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М., 2000; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002; Гланц С., 1999; Ильин В.П., 2013; Михалевич И.М., 2013).

Глава 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН, УПОТРЕБЛЯВШИХ И НЕ УПОТРЕБЛЯВШИХ АЛКОГОЛЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Употребление алкоголя во время беременности может привести к негативно-му влиянию на течение беременности и родов, а также к тяжёлым нарушениям развития плода с необратимыми врождёнными пороками у ребёнка.

Для изучения влияния слабоалкогольных напитков на течение беременности, родов и послеродового периода все женщины (n=545) были разделены на две группы:

1 группа (n=261) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=284) – женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло от 1 до 11 доз (350 – 3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Возрастной состав обследованных женщин указан в таблице 3.1. Средний возраст беременных женщин 1-й группы составил $29,64 \pm 5,9$ лет, 2-й – $28,75 \pm 6,1$. При сравнении возрастных показателей статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.1 – Возраст беременных женщин контрольной группы и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности

Возраст женщин	Контрольная группа женщин, не употреблявших алкоголь во время беременности (n= 261)		Группа женщин, употреб- лявших слабоалкоголь- ные напитки во время бе- ременности (n= 284)		p по критериям χ^2 и Z
	n	%	n	%	
До 20 лет	16	6,13	18	6,34	p>0,05
21 – 30 лет	167	63,98	152	53,52	p>0,05
31-35 лет	54	20,69	74	26,06	p>0,05
36 лет и старше	44	16,86	40	14,08	p>0,05
p>0,05– различия статистически незначимые.					

Средний возраст мужей беременных женщин контрольной группы и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки, во время беременности составил $31,7 \pm 0,74$ и $32,5 \pm 0,75$ лет соответственно. При сравнении возрастных показателей статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Возраст мужей беременных женщин исследуемых групп

Возраст мужа	Контрольная группа женщин, не употреблявших алкоголь во время беременности (n= 261)		Группа женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности (n= 284)		p по критериям χ^2 и Z
	n	%	n	%	
До 20 лет	10	3,83	8	2,82	$p > 0,05$
21 – 30 лет	124	47,51	136	47,89	$p > 0,05$
31-35 лет	60	22,98	68	23,94	$p > 0,05$
36 лет и старше	67	25,67	72	25,35	$p > 0,05$
$p > 0,05$ – различия статистически незначимые.					

Первичный анализ исходных данных был направлен на выявление межгрупповых различий по каждому признаку с помощью критериев сравнительной статистики, в основном непараметрических. На данном этапе для сокращения набора признаков и выделения наиболее информативных была использована сравнительная статистика критерия Манна – Уитни.

На втором этапе после удаления признаков, не имеющих различий по критерию Манна – Уитни, было проведено сокращение размерности с помощью модуля сокращения размерности программы нейросетей И.М. Михалевича (2014).

На следующем этапе с помощью генетического алгоритма понижения размерности, реализованного в пакете ППП STATISTICA, был выделен набор информативных признаков, выявленных дискриминантным анализом (Юнкеров В.И. и соавт., 2011; Гланц С., 1999). Дискриминантный анализ (ДА) обеспечивает отбор информативных признаков и получение решающих правил в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ). Качество выработанных правил оценивалось сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице (Юнкеров В.И. и соавт., 2011; Михалевич И.М. и соавт., 2014).

Дискриминантному анализу были подвергнуты две группы: в первую вошли женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные

напитки (контрольная группа), во вторую – женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло 1–11 доз (350 – 3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

С помощью дискриминантного анализа определяли:

информативность признаков, включенных в линейные дискриминантные функции;

коэффициенты линейных классификационных функций и классификационную матрицу с оценками чувствительности диагностики групп обучающей информации по ЛКФ;

коэффициенты канонических ЛДФ, канонические значения по КЛДФ.

В итоге были построены графики по канонической переменной для анализируемых групп. Оценка информативности признаков, включенных в ЛДФ, представлена в таблице 3.3 и на рисунке 3.1.

Таблица 3.3 – Оценка информативности признаков, включенных в линейные дискриминантные функции

Признак	Уилкса лямбда	Частная лямбда	F-искл. (1,520)	р- уровень	Толерант- ность	1-толерант. (R-кв.)
1 До беременности алкоголь употребляли 1 раз в месяц	0,723357	0,951483	26,51554	0,000001	0,426210	0,573790
2 До беременности алкоголь употребляли 2–4 раза в месяц	0,735930	0,935228	36,01440	0,000001	0,431575	0,568425
3 Курение во время беременности	0,801631	0,858577	85,65356	0,000001	0,891343	0,108657
4 Аборт в анамнезе	0,715430	0,962025	20,52655	0,000007	0,968411	0,031589
5 Анемия во время беременности	0,694346	0,991238	4,59672	0,032496	0,934120	0,065880
6 Врожденный порок сердца (ВПС) – УЗИ 3 в III триместре	0,705137	0,976068	12,74980	0,000389	0,977974	0,022025
7 Аномалии родовой деятельности (АРД)	0,713619	0,964466	19,15858	0,000015	0,884760	0,115240
8 Субинволюция матки в послеродовом периоде	0,710668	0,968472	16,92828	0,000045	0,902599	0,97401
9 Пол новорожденного	0,695176	0,990054	5,22380	0,022681	0,950958	0,049042
10 Недоношенность гестационного возраста	0,694124	0,991554	4,42923	0,035808	0,887731	0,112269
11 Общее состояние новорожденного тяжелое	0,705032	0,976214	12,67021	0,000406	0,916718	0,083282

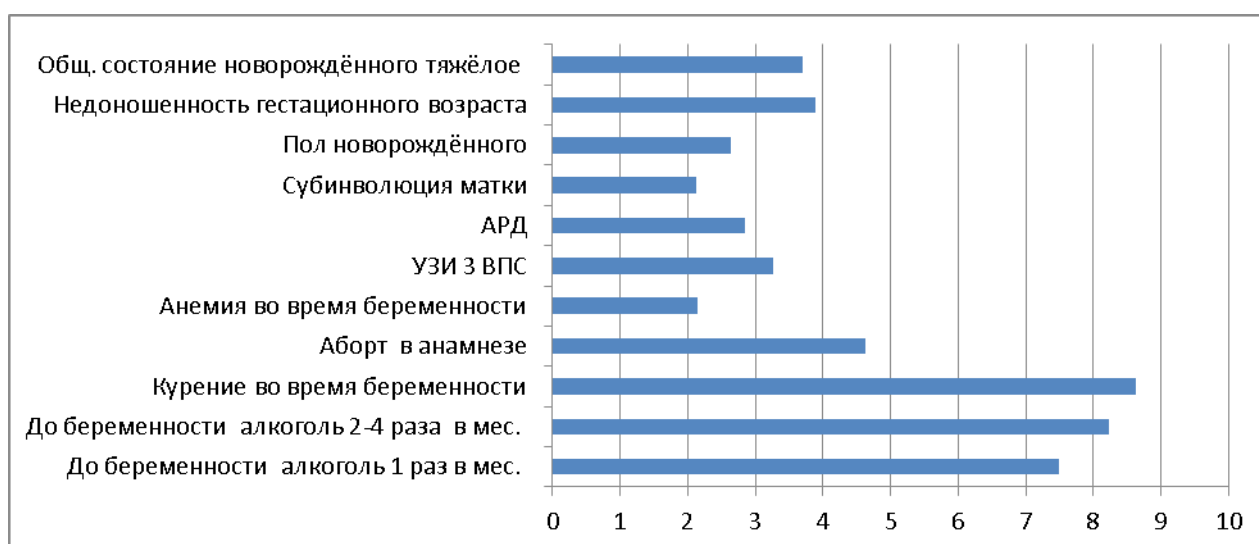


Рисунок 3.1 – Вклад в различие каждого информативного признака, входящего в модель, в процентном соотношении ($p < 0,05$)

В таблице 3.4 приведены коэффициенты линейных классификационных функций для данного варианта модели (545 женщин).

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика коэффициентов линейных классификационных функций в исследуемых группах

Признак	Функции классификаций; группировка	
	Код 1 – непьющие	Код 2 – пьющие
	$G_{1:1}$ $p = ,47180$	$G_{2:2}$ $p = ,52820$
1 До беременности алкоголь употребляли 1 раз в месяц	0,395671	- 0,424338
2 До беременности алкоголь употребляли 2–4 раза в месяц	0,468667	- 0,472361
3 Курение во время беременности	0,541426	- 0,486416
4 Аборт в анамнезе	0,256408	- 0,233067
5 Анемия во время беременности	0,107608	- 0,125938
6 УЗИ III ВПС (врождённый порок сердца)	0,193673	- 0,184043
7 Аномалии родовой деятельности	0,243176	- 0,235180
8 Субинволюция матки в послеродовом периоде	- 0,239068	0,213545
9 Пол новорождённого	- 0,129363	0,117247
10 Недоношенность гестационного возраста	- 0,118997	0,117006
11 Общее состояние новорождённого тяжёлое	0,200662	0,190388
Константа	- 0,992660	- 0,850896

С использованием полученных коэффициентов линейные классификационные формулы будут выглядеть следующим образом:

$$F1 = -0,992 + 0,396 \times X1 + 0,468 \times X2 + 0,541 \times X3 + 0,256 \times X4 + 0,108 \times X5 + 0,194 \times X6 + 0,243 \times X7 - 0,239 \times X8 - 0,129 \times X9 - 0,119 \times X10 - 0,200 \times X11;$$

$$F2 = -0,850 - 0,424 \times X1 - 0,472 \times X2 - 0,486 \times X3 - 0,233 \times X4 - 0,126 \times X5 - 0,184 \times X6 - 0,235 \times X7 + 0,214 \times X8 + 0,117 \times X9 + 0,117 \times X10 + 0,190 \times X11,$$

где X1 – до беременности алкоголь употребляли 1 раз в месяц; X2 – до беременности алкоголь употребляли 2–4 раза в месяц; X3 – курение во время беременности; X4 – аборт в анамнезе; X5 – анемия во время беременности; X6 – УЗИ III ВПС (врождённый порок сердца); X7 – аномалии родовой деятельности; X8 – субинволюция матки в послеродовом периоде; X9 – пол новорождённого; X10 – недоношенность гестационного возраста; X11 – общее состояние новорождённого тяжёлое.

Отнесение женщин к определенной группе выполнялось по максимальному значению ЛКФ после их расчета для каждой из групп по имеющемуся набору переменных. Объект будет относиться к той группе, где $\max F_i (i=1, k)$; k – количество групп, k = 2.

В таблице 3.5 показано сопоставление результатов классификации по ЛКФ с исходной классификацией по группам в выборке.

Таблица 3.5 – Оценка чувствительности решающих правил

Группа	Матрица классификации		
	Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы		
	Процент правильности	G_1:1 p= ,47180	G_2:2 p= ,52820
G_1:1	75,69721	67	221
G_2:2	77,58007	194	63
Всего	76,69173	261	284

Из данных таблицы 3.5 видно, что точность диагностики по решающим правилам в среднем достаточно высока: 76,69; для первой группы – 75,7 %, для второй – 77,6 %.

С использованием уравнения канонической линейной дискриминантной

функции были рассчитаны канонические значения для каждой беременной женщины, принимающей участие в формировании первой и второй групп (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Коэффициенты канонической линейной дискриминантной функции

Признак	Исходные коэффициенты для канонических переменных
	Кор. 1
1 До беременности алкоголь употребляли 1 раз в месяц	0,609392
2 До беременности алкоголь употребляли 2–4 раза в месяц	0,699327
3 Курение во время беременности	0,763843
4 Аборт в анамнезе	0,363754
5 Анемия во время беременности	0,173560
6 УЗИ 3 ВПС (врождённый порок сердца)	0,280626
7 Аномалии родовой деятельности	0,355491
8 Субинволюция матки в послеродовом периоде	- 0,336360
9 Пол новорождённого	- 0,183270
10 Недоношенность гестационного возраста	- 0,175386
11 Общее состояние новорождённого тяжёлое	- 0,290609
Константа	0,016269
Собст. значения	0,452936
Кумулятивн. доля	1,000000

$$K = 0,016 + 0,609 \times X_1 + 0,699 \times X_2 + 0,764 \times X_3 + 0,364 \times X_4 + 0,174 \times X_5 + 0,281 \times X_6 + 0,355 \times X_7 - 0,336 \times X_8 - 0,183 \times X_9 - 0,175 \times X_{10} - 0,291 \times X_{11}.$$

Полученные результаты анализа по КЛДФ для 1-й и 2-й групп представлены на рисунке 3.2 с определением *p*-уровня по расстоянию Махаланобиса (таблица 3.7 и таблица 3.8).

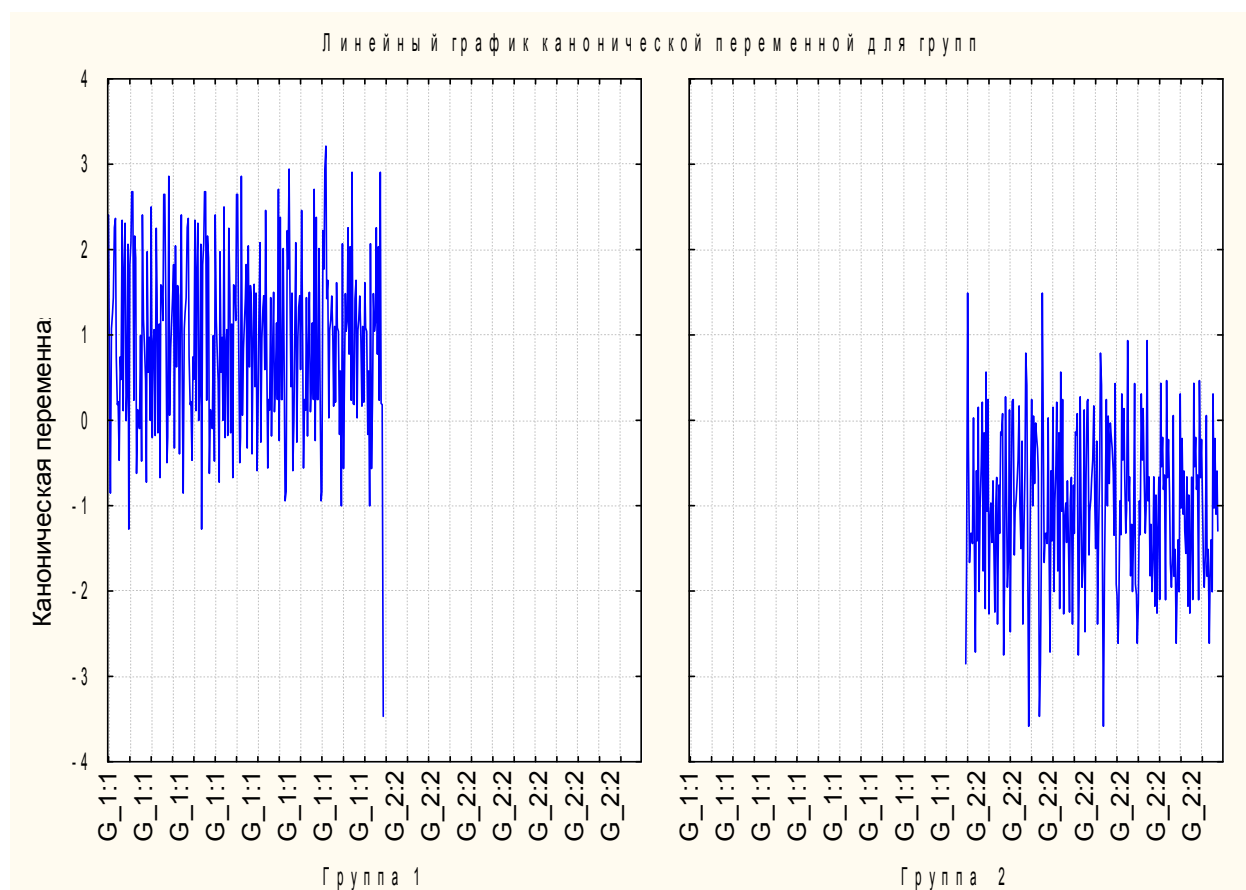


Рисунок 3.2 – Линейный график по канонической переменной для 1-й и 2-й групп

Таблица 3.7 – Расстояния Махаланобиса для 1-й и 2-й групп

Группа	Квадраты расстояния Махаланобиса	
	G 1:1	G 2:2
G 1:1	1,810691	0,000000
G 2:2	0,000000	1,810691

Таблица 3.8 – p - уровень для 1-й и 2-й групп

Группа	p - уровень	
	G 1:1	G 2:2
G 1:1		0,01
G 2:2	0,01	

При обследовании женщин до беременности диссертантом был использован опросник АУДИТ (10 вопросов). Результаты по 1-му вопросу «как часто Вы употребляете алкогольные напитки?» были следующими: **алкоголь 1 раз в месяц** употребляли 71,6 % женщин из 1-й группы и 75,70 % – из 2-й группы; **алкоголь 2–4 раза в месяц** до беременности употребляли 9,96 % женщин из 1-й группы и 20,42 % женщин 2-й группы. При сравнении показателей пьющих женщин с

показателями женщин контрольной группы (1-непьющие) как видно из рисунка 3.3, были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3).

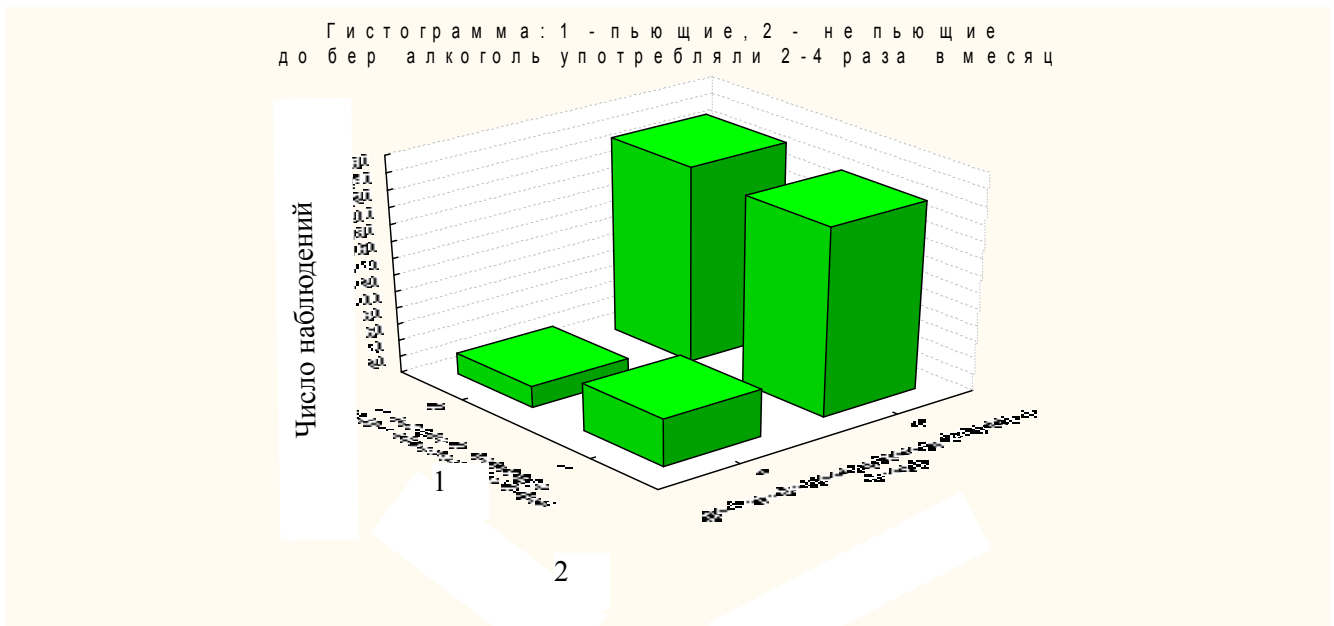


Рисунок 3.3 – Употребление алкоголя до беременности 2–4 раза в месяц:
1 – непьющие женщины; 2 – пьющие

Было также выявлено, что более чем каждая вторая беременная в сочетании с алкоголем **курила** (51,76 %). Для сравнения в 1 группе – непьющих (группа контроля) курили 18,39 % беременных. При статистическом анализе показателей, как видно из модели, получены значимые различия ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.4).

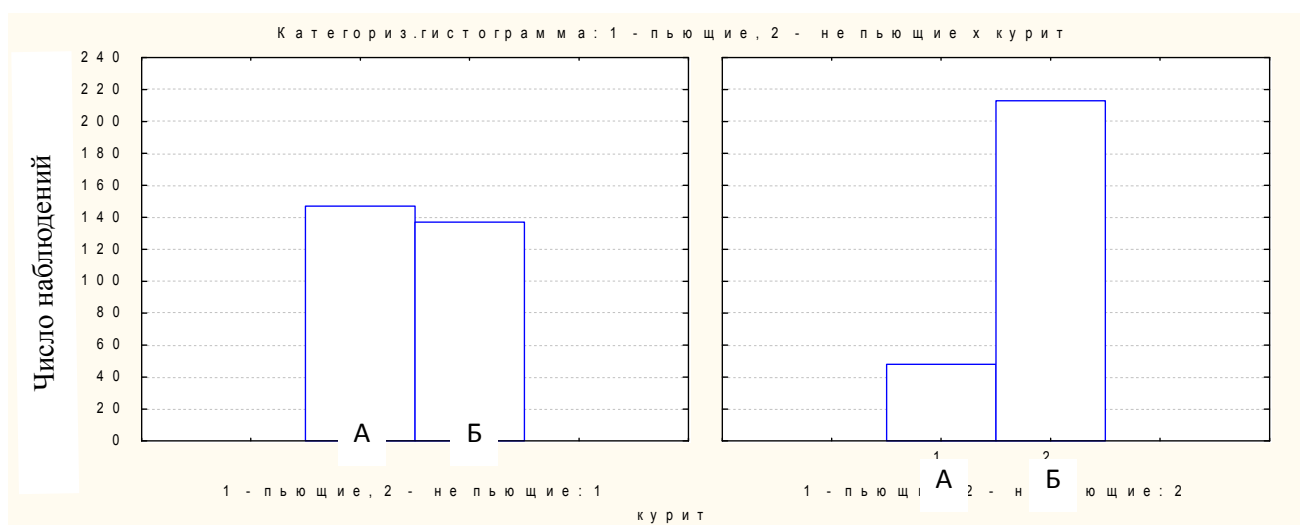


Рисунок 3.4 – График взаимодействия сочетания алкоголя с курением у беременных женщин:
а – пьющие; б – непьющие (А – курят; Б – не курят)

Отмечено, что **медицинский аборт** чаще встречался в группе женщин, употреблявших алкогольные напитки в пренатальном периоде, что составило 48,94 % в отличие от группы контроля, где этот показатель составил 26,82 % ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3).

Данные исследования свидетельствуют о том, что много женщин во время беременности страдают **анемией**, но статистически значимо больше – в группе пьющих беременных. Так, в группе контроля этот показатель составил 40,23 %, а в группе женщин, употреблявших спиртные напитки во время беременности, – 48,24% ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.5).

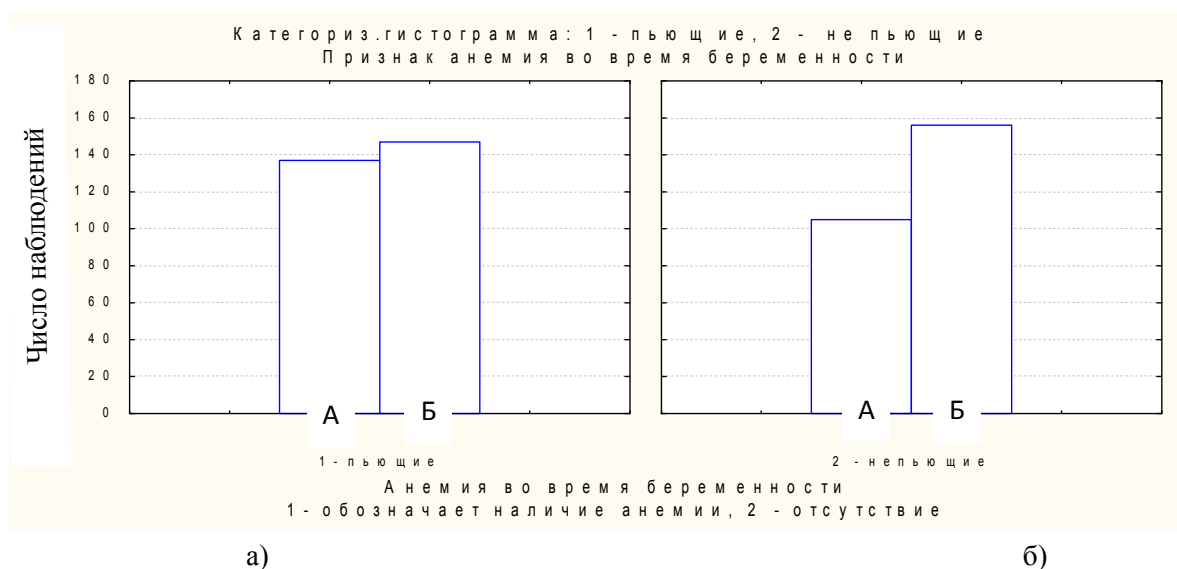


Рисунок 3.5 – Анемия во время беременности:

а – пьющие женщины; б – непьющие (А – наличие анемии; Б – отсутствие анемии)

Из врождённых пороков развития у плода значимым оказался **ВПС плода**. При УЗИ в III триместре беременности диагноз ВПС плода был поставлен 9,96 % беременным 2-й группы; данный показатель в группе контроля составил 1,41 %. То есть у плодов беременных женщин, употребляющих спиртные напитки во время беременности, чаще диагностируется ВПС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.6).

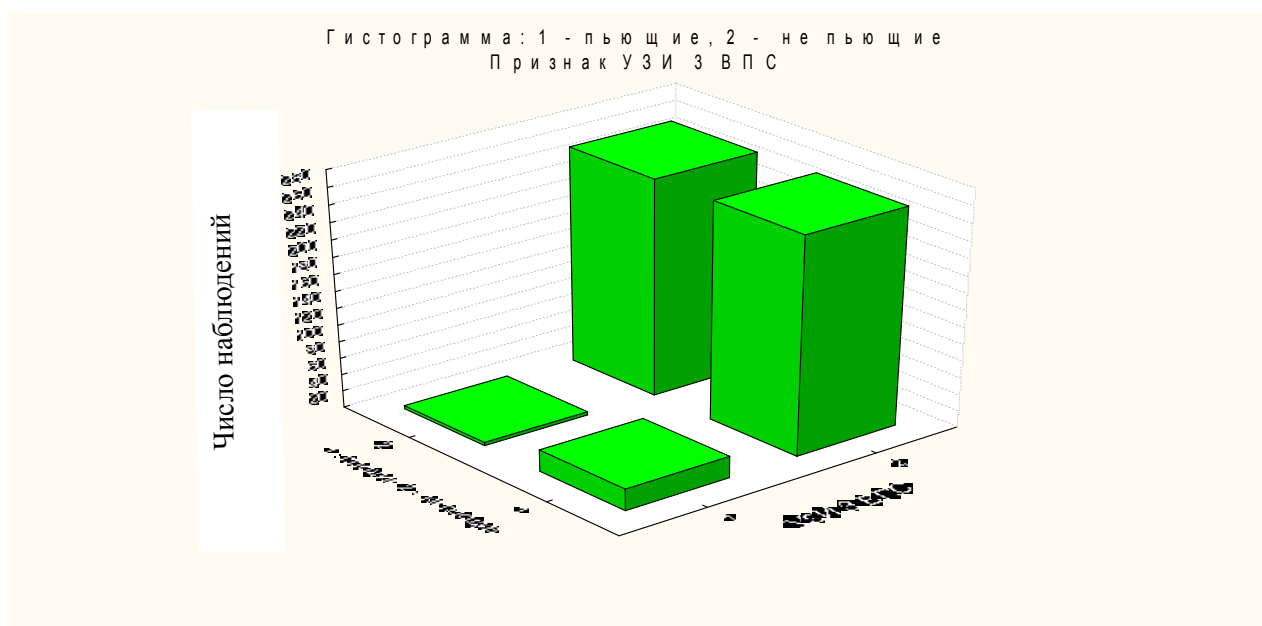


Рисунок 3.6 – УЗИ III скрининг (врождённый порок сердца у плода):
1 – непьющие женщины; 2 – пьющие

Из осложнений родовой деятельности наиболее значимыми и информативными признаками были **аномалии родовой деятельности (дискоординированные сокращения мышцы миометрия)**. В группе непьющих женщин АРД составил 3,07 % и в группе пьющих – 6,34 % ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3. и рисунок 3.7).

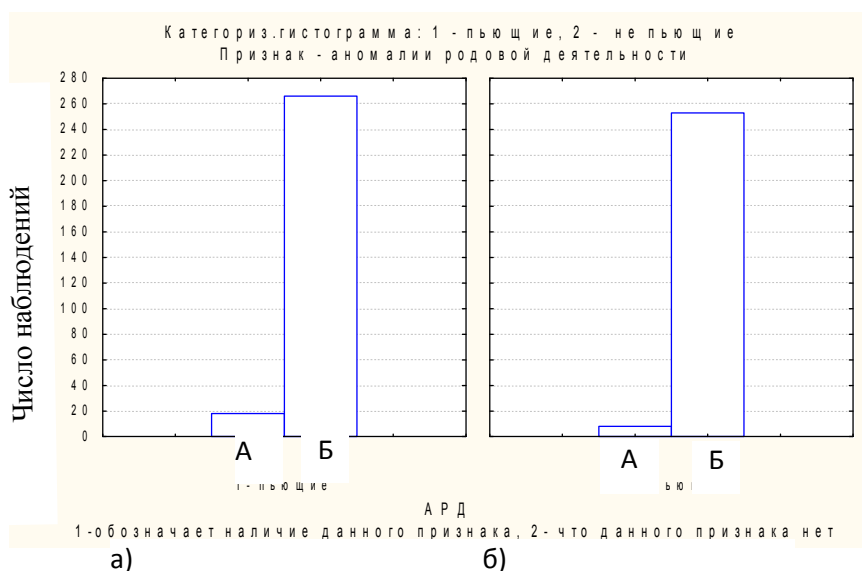


Рисунок 3.7 – Аномалии родовой деятельности (дискоординированные сокращения мышцы миометрия (ДСММ): а – пьющие женщины; б – непьющие (А – наличие признака; Б – отсутствие признака)

При анализе осложнений в послеродовом периоде было получено, что информативным и значимым признаком явилась **субинволюция матки**: в группе контроля соответствовала 11,6 %, а во 2-й группе – 19,54 % ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3).

Что касается **пола новорождённого**, то из таблицы 3.3 видно, что девочки преобладают в группе контроля (46,74 %), а мальчики – в основной группе (58,87 %) ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.8).

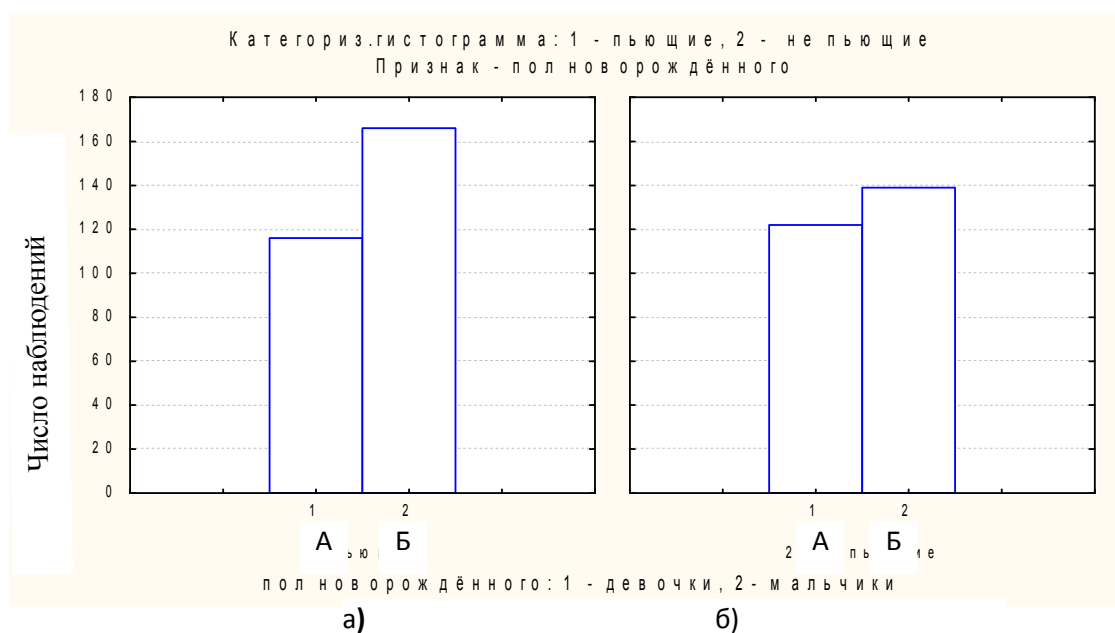


Рисунок 3.8 – Пол новорождённого:
а – пьющие женщины; б – непьющие (А – девочки; Б – мальчики)

Недоношенность гестационного возраста была отмечена у 4,78 % новорождённых группы контроля и у 10,95 % – детей, рождённых от пьющих женщин. Получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп, что доказывает влияние алкоголя на степень зрелости и развития плода ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.9).

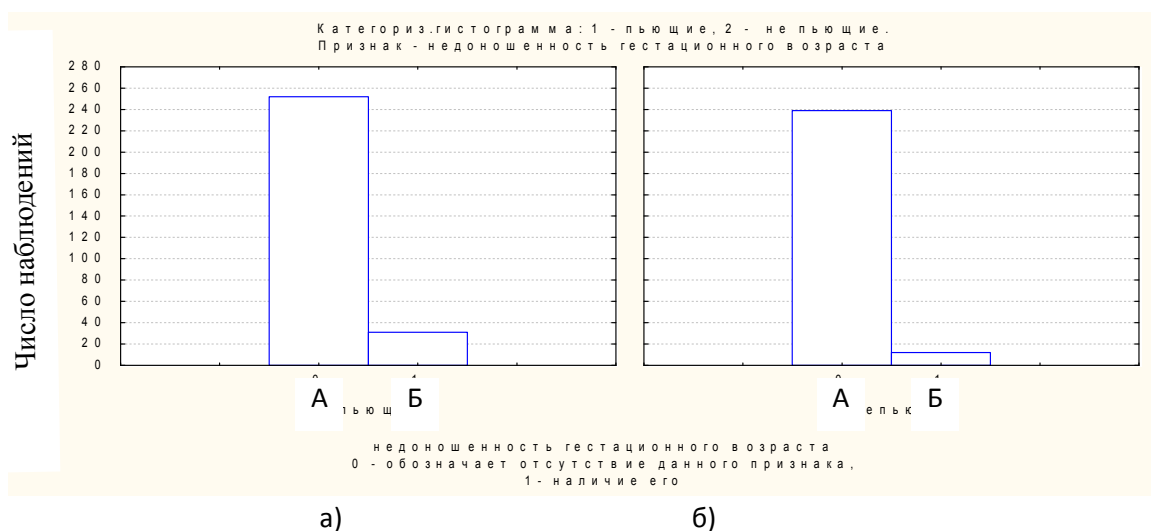


Рисунок 3.9 – Недоношенность гестационного возраста:

а – пьющие женщины; б – непьющие (А – наличие признака; Б – отсутствие признака)

Тяжёлое состояние новорождённого диагностировано у 0,8 % детей контрольной группы и у 8,48 % детей, рождённых от женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде. Тяжёлое состояние новорождённого могло быть обусловлено гипоксическими проявлениями, которые, в свою очередь, могут быть связаны с анемией, АРД, недоношенностью ($p < 0,05$) (см. таблицу 3.3 и рисунок 3.10).

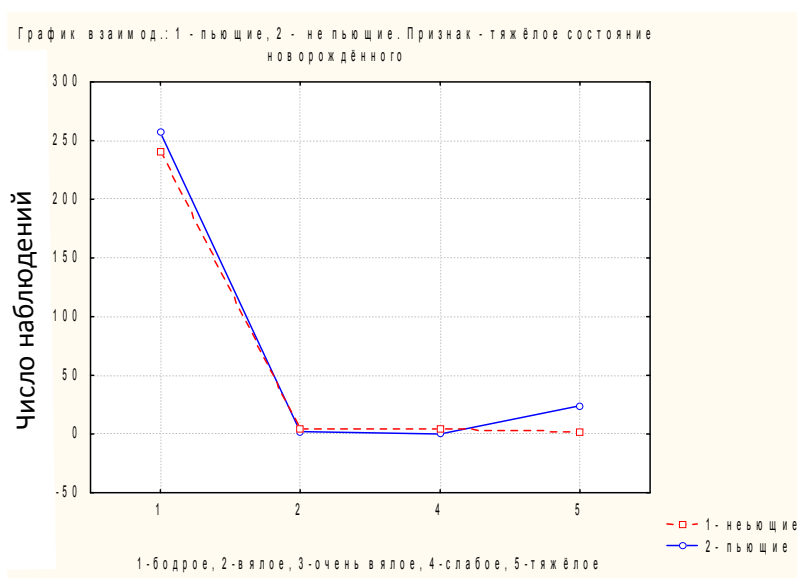


Рисунок 3.10 – Тяжёлое состояние новорождённого:

1 – бодрое; 2 – вялое; 3 – очень вялое; 4 – слабое; 5 – тяжелое

— — непьющие женщины,
— — пьющие женщины

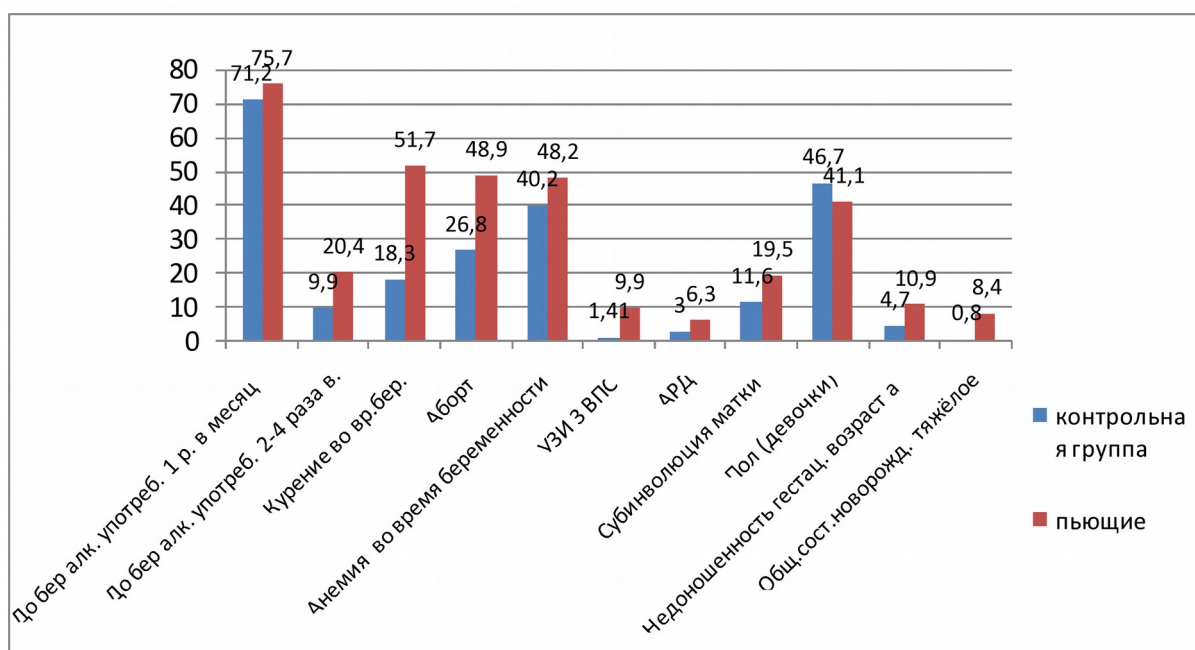


Рисунок 3.11 – Сравнительная характеристика информативных признаков женщин и детей контрольной группы и детей и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности:

■ – непьющие
■ – пьющие

Таким образом, анализируя вышеприведенные данные, можно сделать выводы (рисунок 3.11):

женщины, которые употребляли алкогольные напитки во время беременности, чаще пили и курили, чем женщины контрольной группы;

у женщин, употреблявших алкоголь, в анамнезе чаще отмечались медицинские аборт;

у пьющих и курящих женщин чаще регистрирована анемия во время беременности;

по III УЗИ скринингу диагноз ВПС плода был чаще диагностирован у пьющих женщин (2-я группа);

осложнения родов, АРД, ДСММ чаще встречались в группе пьющих женщин;

в послеродовом периоде субинволюция матки чаще диагностировалась в группе женщин, которые употребляли алкоголь во время беременности;

девочки преобладали в группе контроля, а мальчики – в основной группе;

недоношенными к гестационному возрасту чаще рождались дети от пьющих матерей;

тяжёлое состояние новорождённого при рождении чаще было диагностировано у детей, рождённых от женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде.

Для изучения влияния алкоголя и алкоголя в сочетании с курением на течение гестационного процесса, послеродового периода и состояния детей первого года жизни были сформированы три группы:

1 группа (n=42) – социально благополучные женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки и не курили (контрольная группа);

2 группа (n=95) – социально благополучные женщины, которые за время беременности употребляли слабоалкогольные напитки в дозе от 1 до 11 (350–3 850 мл) в сочетании с курением;

3 группа (n=116) – социально благополучные женщины, которые за время беременности употребляли слабоалкогольные напитки в дозе от 1 до 11 (350–3 850 мл) и не курили.

Для социально благополучных женщин, разделённых на три группы, было рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по всему набору признаков, характеризующих течение гестационного процесса, послеродовый период, состояние новорождённых и детей первого года жизни. Результат представлен в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Квадраты расстояния Махаланобиса (группа социально благополучных женщин) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,00000	8,228611	7,604173*
2	8,228611	0,00000	1,2375871
3	7,604173	1,2375871	0,00000
* Расстояние квадрата Махаланобиса в таблицах 3.10; 3.12; 3.14; 3.16; 3.18			

При сравнении показателей 1-й со 2-й, 1-й с 3-й; 2-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен граф взаимной близости (удалённости) групп (рисунок 3.12).

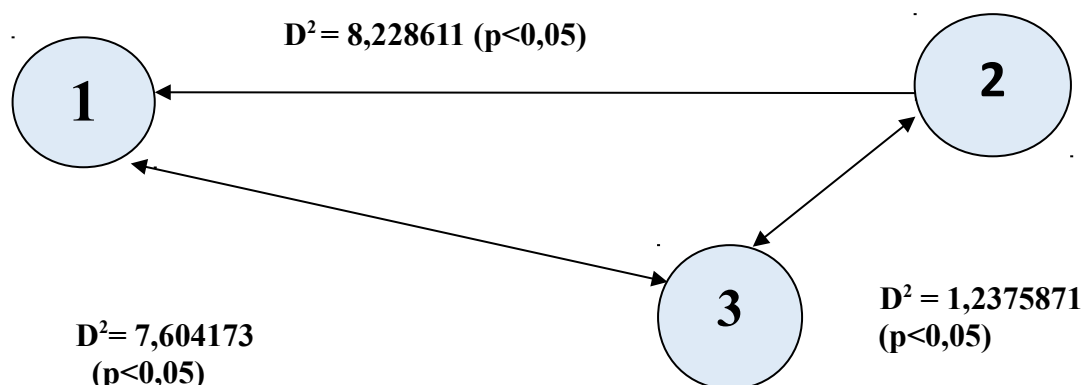


Рисунок 3.12 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве

Исследования показали, что у социально благополучных женщин, которые за время беременности *употребляли слабоалкогольные напитки в сочетании с курением*, показатели достоверно различались от показателей группы контроля и группы социально благополучных женщин, которые употребляли алкоголь, но не курили ($p < 0,05$). Причём у последних также достоверно отличались показатели от показателей женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

Для детализации различия групп была предпринята попытка выделить следующие параметры: анамнез, течение гестационного процесса и послеродового периода, состояние системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса у социально благополучных беременных и женщин в послеродовом периоде исследуемых групп и состояние системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса их новорождённых, состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп.

Было рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по набору признаков, характеризующих **анамнез** у социально благополучных женщин исследуемых групп. Результат представлен в таблицах 3.10, 3.11.

Таблица 3.10 – Квадраты расстояния Махаланобиса (анамнез у социально благополучных беременных исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,0000	224,7617	251,5111*
2	224,7617	0,0000	11,8388
3	251,5111	11,8388	0,0000

Таблица 3.11 – Критерии значимости квадратов расстояний Махаланобиса (анамнез у социально благополучных беременных исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа					
	1	1	2	2	3	3
	Критерии					
	F	p	F	p	F	p
1	–	–	81,34877	0,001	95,93188	0,001
2	81,34877	0,001	–	–	7,62368	0,001
3	95,93188	0,001	7,62368	0,001	–	–

При сравнении показателей 1-й группы со 2-й, 1-й с 3-й и 2-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен график взаимной близости (удалённости) групп (рисунок 3.13).

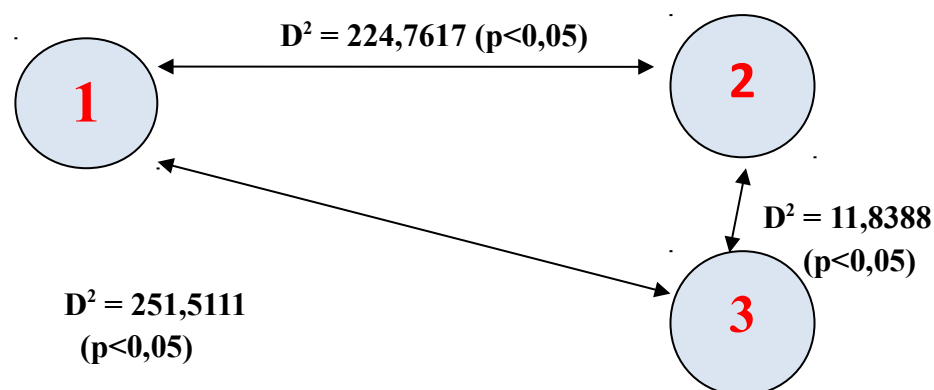


Рисунок 3.13 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве

При сравнении анамнестических данных у социально благополучных женщин исследуемых групп установлено, что достоверно отличались показатели 2-й и 3-й групп с группой контроля и значительно меньше (но также достоверно) отличались показатели при межгрупповом сравнении основных групп ($p < 0,05$).

Рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по набору признаков, характеризующих течение гестационного процесса и послеродового периода у социально благополучных женщин исследуемых групп. Результат представлен в таблицах 3.12, 3.13.

Таблица 3.12 – Квадраты расстояния Махаланобиса (течение гестационного процесса и послеродового периода у социально благополучных беременных исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,00000	67,29814	67,36637*
2	67,29814	0,00000	13,23890
3	67,36637	13,23890	0,00000

Таблица 3.13 – Критерии значимости квадратов расстояний Махаланобиса (течение гестационного процесса и послеродового периода у социально благополучных беременных исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа					
	1	1	2	2	3	3
	Критерии					
	F	p	F	p	F	p
1	–	–	49,74967	0,001	55,97687	0,001
2	49,74967	0,001	–	–	13,17216	0,001
3	55,97687	0,001	13,17216	0,001	–	–

При сравнении показателей 1-й со 2-й и с 3-й, 2-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен график взаимной близости (удалённости) групп (рисунок 3.14).

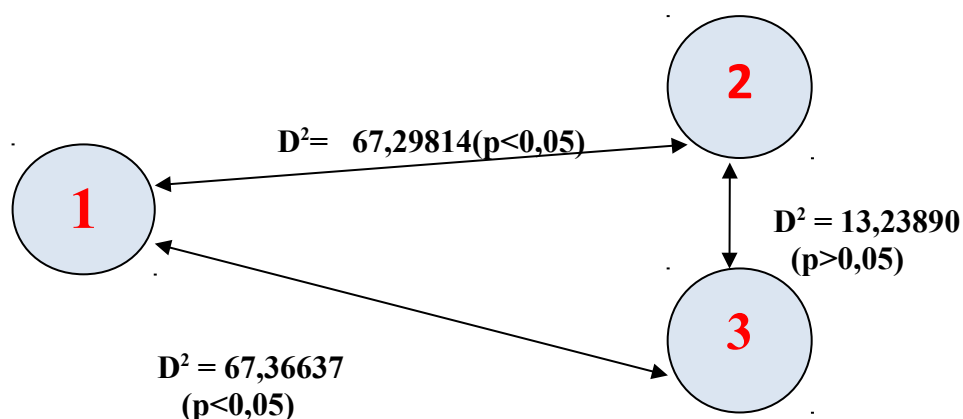


Рисунок 3.14 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве

Установлено, что у социально благополучных женщин, которые за время беременности *употребляли слабоалкогольные напитки в сочетании с курением*, течение гестационного процесса и послеродового периода достоверно чаще осложнялось, чем в группе контроля и группе социально благополучных женщин, которые только употребляли алкоголь, но не курили ($p < 0,05$). Причём у последних показатели значимо отличались от показателей женщин, которые за время беременности *употребляли слабоалкогольные напитки в сочетании с курением* ($p < 0,05$).

Было рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по набору признаков, характеризующих состояние **системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса** у социально благополучных беременных и женщин в послеродовом периоде исследуемых групп. Результат представлен в таблицах 3.14, 3.15.

Таблица 3.14 – Квадраты расстояния Махаланобиса (система ПОЛ-АОЗ, биоэлементный статус у социально благополучных беременных и женщин в послеродовом периоде исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,000000	3,001207	2,641698*
2	3,001207	0,000000	0,803423
3	2,641698	0,803423	0,000000

Таблица 3.15 – Критерии значимости квадратов расстояний Махаланобиса (система ПОЛ-АОЗ, биоэлементный статус у социально благополучных беременных и женщин в послеродовом периоде исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа					
	1	1	2	2	3	3
	Критерии					
	F	p	F	p	F	p
1	—	—	4,812549	0,001	4,484978	0,001
2	4,812549	0,001	—	—	2,310312	0,002925
3	4,484978	0,001	2,310312	0,002925	—	—

При сравнении показателей 1-й со 2-й, 1-й с 3-й и 2-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен график взаимной близости (удалённости) групп (рисунок 3.15).

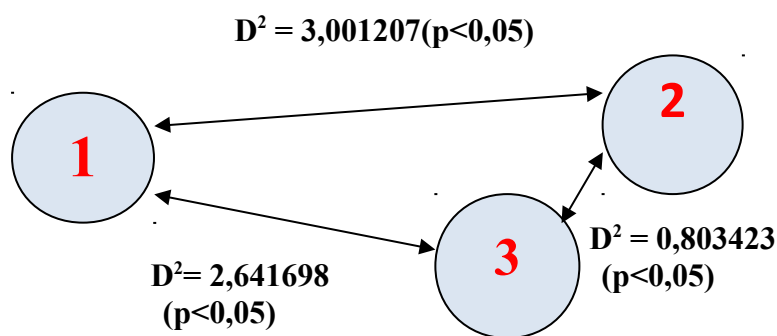


Рисунок 3.15 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве

При изучении состояния системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса у социально благополучных беременных и женщин в послеродовом периоде исследуемых групп установлено, что достоверно чаще сдвиги в редокс-статусе происходили у социально благополучных женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании и без сочетания с курением по сравнению с женщинами группы контроля ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении основных групп было выявлено, что достоверно чаще эти показатели менялись у социально благополучных женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании с курением по сравнению с группой, где матери только употребляли алкоголь, но не курили ($p < 0,05$).

Также было рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по набору признаков, характеризующих **состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от социально благополучных матерей** исследуемых групп. Результат представлен в таблицах 3.16, 3.17.

Таблица 3.16 – Квадраты расстояния Махаланобиса (**состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от социально благополучных матерей** исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,000000	3,457116	4,204540*
2	3,457116	0,000000	2,200774
3	4,204540	2,200774	0,000000

Таблица 3.17 – Критерии значимости квадратов расстояний Махаланобиса (**состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп**) ($p < 0,05$)

Группа	Группа					
	1	1	2	2	3	3
	Критерии					
	F	p	F	p	F	p
1	–	–	3,539767	0,001	4,510335	0,001
2	3,539767	0,001	–	–	4,284690	0,001
3	4,510335	0,001	4,284690	0,001	–	–

При сравнении показателей 1-й со 2-й, 1-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен график взаимной близости (удалённости) групп в пространстве признаков (рисунок 3.16).

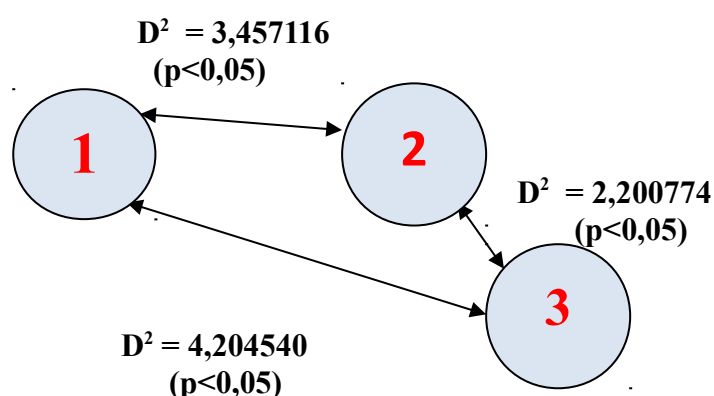


Рисунок 3.16 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве признаков

Изучение состояния здоровья новорождённых и детей первого года жизни свидетельствует, что статистически значимо чаще патологические состояния были диагностированы у детей, рождённых от социально благополучных матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании и без сочетания с курением по сравнению с НР группы контроля ($p < 0,05$). Причём при сравнении этих же групп между собой выявлено, что достоверно чаще были зарегистрированы патологические состояния у детей, рождённых от социально благополучных матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании с курением по

сравнению с группой, где матери только употребляли алкоголь, но не курили ($p < 0,05$).

Было рассчитано расстояние по квадрату Махаланобиса по набору признаков, характеризующих состояние системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса у НР, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп. Результат представлен в таблицах 3.18, 3.19.

Таблица 3.18 – Квадраты расстояния Махаланобиса (система ПОЛ-АОЗ, биоэлементный статус у новорождённых, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа		
	1	2	3
1	0,00000	19,56950	17,15139*
2	19,56950	0,00000	4,00755
3	17,15139	4,00755	0,00000

Таблица 3.19 – Критерии значимости квадратов расстояний Махаланобиса (система ПОЛ-АОЗ, биоэлементный статус у новорождённых, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп) ($p < 0,05$)

Группа	Группа					
	1	1	2	2	3	3
	Критерии					
	F	p	F	p	F	p
1	–	–	2,967483	0,000034	2,637180	0,000200
2	2,967483	0,000034	–	–	2,403165	0,000703
3	2,637180	0,000200	2,403165	0,000703	–	–

При сравнении показателей 1-й со 2-й, 1-й с 3-й и 2-й с 3-й группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По квадратам расстояния Махаланобиса был построен график взаимной близости (удалённости) групп в пространстве свойств признаков (рисунок 3.17).

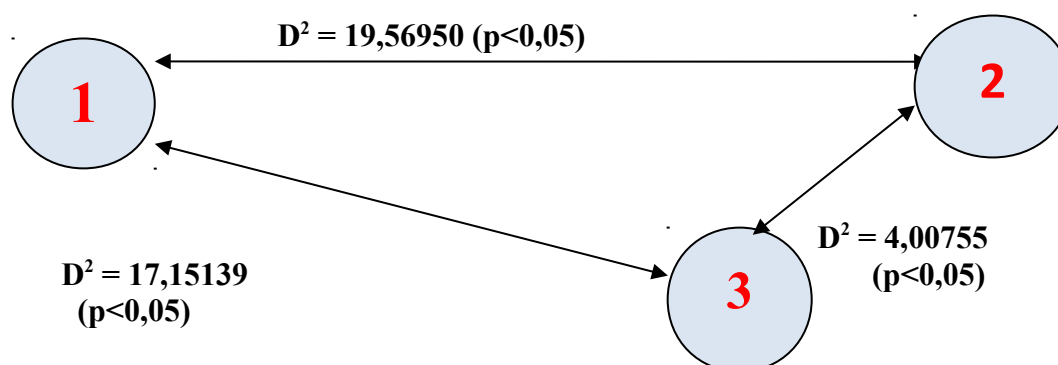


Рисунок 3.17 – График взаимной близости (удалённости) групп по квадрату расстояния Махаланобиса в пространстве признаков

При изучении состояния системы ПОЛ–АОЗ, биоэлементного статуса у НР, родившихся от социально благополучных матерей исследуемых групп, установлено, что достоверно чаще сдвиги в редокс-статусе происходили у НР, родившихся от социально благополучных матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании и без сочетания с курением по сравнению с НР группы контроля ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении основных групп выявлено, что достоверно чаще эти изменения встречались у НР, родившихся от социально благополучных матерей, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах в сочетании с курением, по сравнению с группой, в которой матери употребляли только алкоголь и не курили ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что у социально благополучных женщин, которые за время беременности *употребляли слабоалкогольные напитки в сочетании с курением*, показатели статистически значимо отличались от показателей группы контроля и группы социально благополучных женщин, которые употребляли только алкоголь и не курили ($p < 0,05$). Кроме того, у социально благополучных женщин, которые *употребляли алкоголь, но не курили*, значимо отличались от показателей женщин, которые за время беременности не употребляли слабоалкогольные напитки и не курили ($p < 0,05$).

Глава 4

МЕТОДЫ СКРИНИНГА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ РИСКА БЕРЕМЕННЫХ ПО РОЖДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ФАС И ФАСН

Анализ литературы показывает, что проблема употребления слабоалкогольных напитков (пиво, сухие вина, шампанское) в малых дозах во время беременности в России малоизучена, поэтому является актуальной, перспективной, имеет важное теоретическое и практическое значение.

Чтобы доказать влияние слабоалкогольных напитков на течение беременности, родов и послеродового периода в зависимости от дозы, все женщины были разделены на три группы:

1 группа (n=101) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=75) – мало пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя было ≤ 2 дозам (или ≤ 750 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа (n=33) – умеренно пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до ≤ 3850 мл в форме пива, сухих вин и шампанского).

Возрастной состав обследованных женщин представлен в таблице 4.1. Средний возраст беременных женщин 1-й группы составил $29,71 \pm 0,6$ лет, 2-й группы – $28,29 \pm 0,71$ лет, 3-й группы – $28,96 \pm 0,95$ лет. При сравнении возрастных показателей статистически значимых различий не получено (таблица 4.1).

Выявлено, что 54 (53,47 %) беременных из группы непьющих женщин, 32 (42,67 %) – из группы мало пьющих и 11 (33,33 %) – из группы умеренно пьющих проживали в городе. Остальные женщины проживали в сельской местности: 46,53, 57,33 и 66,67 % соответственно ($p > 0,05$) (таблица 4.2).

Таблица 4.1 – Возраст беременных женщин контрольной группы и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности

Возраст	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
До 20 лет	4	3,96	8	10,67	0	0	□	□	□
21 – 30 лет	56	55,45	40	53,33	21	63,64	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
31-35 лет	26	25,74	15	20,00	7	21,21	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
36 лет и старше	15	14,85	12	16,00	5	15,15	$p > \alpha_3$	□	□
Средний возраст	29,71±0,6		28,29±0,71		28,96 ±0,95				
$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

Таблица 4.2 – Социальный статус, уровень образования и семейного положения женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

Показатель		Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
		непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Место жительства	Город	54	53,47	32	42,67	11	33,33	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Село	47	46,53	43	57,33	22	66,67	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Социальный ста- тус	Благоприятный	90	89,11*	56	74,67*	24	72,73	p(Z)	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Неблагоприятный	11	10,89	19	25,33	9	27,27	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Национальность	Русская	92	91,09	72	96,00	30	90,91	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Прочие (кавказской нацио- нальности, бурятки)	9	8,91	3	4,00	3	9,09	□	□	□
Семейное поло- жение	Зарегистрированный брак	77	76,24*	42	56,00*	20	60,61	p(Z)	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Незарегистрированный брак	22	21,78	28	37,33	10	3,03	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Одинокая	2	1,98	5	6,67	3	9,09	□	□	□
Социальное по- ложение	Домохозяйки	30	29,70	22	29,33	15	45,45	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Рабочие, учащиеся	71	70,29	53	70,67	18	54,55	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Образование	Среднее	54	53,47	45	60,00	26	78,79	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
	Высшее	47	46,53	30	40,00	7	21,21	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$

* $p_{1-2} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию;
 $p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые;
□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.

Из общего числа женщин социальный статус был благоприятным у 90 (89,11 %) женщин 1-й группы, 56 (74,67 %) – 2-й группы и 24 (72,73 %) – 3-й группы. Соответственно в 10,89; 25,33 и 27,27 % случаях социальный статус был неблагоприятным. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп были получены статистически значимые различия ($p_{1-2}=0,04$). Данный результат исследования показывает, что социальный статус женщин, которые ни разу не употребляли алкогольные напитки во время беременности, был более благоприятным по сравнению с социальным статусом женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых дозах (см. таблицу 4.2).

По принадлежности к определённой нации все женщины были разделены на следующие группы: русские и прочие (женщины кавказской национальности и бурятки). Так, большинство женщин были русские, что составило 91,09 % в контрольной группе, 96,00 % – в группе мало пьющих и 90,91 % – в группе умеренно пьющих женщин. Статистически значимых различий по данному показателю при межгрупповом и внутригрупповом сравнении не было выявлено ($p>0,05$). Женщин кавказской национальности и буряток в группе непьющих женщин было в 8,91 %, в группе мало пьющих – 4,00 % и в группе умеренно пьющих – 9,09 % случаев (см. таблицу 4.2).

При изучении семейного положения были получены следующие результаты: брак зарегистрирован у 77 (76,24 %) женщин контрольной группы, 42 (56,00 %) женщин 2-й группы и 20 (60,61 %) женщин 3-й группы. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп получены статистически значимые различия. То есть у женщин, которые употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах, зарегистрированных браков было меньше по сравнению с группой контроля ($p_{1-2}=0,038$). Соответственно незарегистрированный брак был у 22 (21,78 %) женщин 1-й группы, 28 (37,33 %) женщин из группы мало пьющих и 10 (3,03 %) – из группы умеренно пьющих женщин. Также одинокими оказались 2 (1,98 %) женщины из группы контроля, 5 (6,67 %) – из 2-й группы и 3 (9,09 %) – из 3-й группы (см. таблицу 4.2).

При анализе социального положения выявлено, что в группе контроля домохозяйками являлись 30 (29,70 %) женщин, в группе мало пьющих – 22 (29,33 %) и в группе умеренно пьющих – 15 (45,45 %) женщин. В процентном соотношении в группе умеренно пьющих женщин было больше домохозяек, но при статистическом анализе не получены значимые различия ($p>0,05$). Рабочими и учащимися в 1-й группе явились 71 (70,29 %), во 2-й – 53 (70,67 %) и в 3-й – 18 (54,55 %) женщин ($p>0,05$) (см. таблицу 4.2).

Отмечено, что среднее образование было у 54 (53,47 %) непьющих женщин, 45 (60,00 %) – мало пьющих и 26 (78,79 %) – умеренно пьющих женщин. Соответственно высшее образование имели 47 (46,53 %) женщин контрольной группы, 30 (40,00 %) женщин – из 2-й группы и 7 (21,21 %) – из 3-й группы ($p>0,05$) (см. таблицу 4.2).

Можно сделать вывод, что женщины, которые ни разу не употребляли алкогольные напитки во время беременности, имели более благоприятный социальный статус и больше зарегистрированных браков по сравнению с женщинами, которые употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах.

Первобеременных в контрольной группе было 51 (50,49 %) человек, в группе мало пьющих – 37 (49,33 %), в группе умеренно пьющих – 17 (51,52 %). Первородящих в контрольной группе было 60, во 2-й группе – 47 и в 3-й – 20 женщин, то есть 59,41; 62,67 и 60,61 % соответственно. При статистическом анализе данных показателей достоверных различий не было выявлено ($p>0,05$) (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Сравнительная характеристика паритета родов у женщин контрольной группы и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности

Паритет родов	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)		1-2 1-3 2-3		
	n	%	n	%	n	%			
Первобеременная	51	50,49	37	49,33	17	51,52	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Повторнобеременная	50	49,51	38	50,67	16	48,48	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Первородящая	60	59,41	47	62,67	20	60,61	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Повторнородящая	41	40,59	28	37,33	13	39,39	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые.									

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза во всех группах у пациенток были самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт, неразвиваю-

щаяся беременность, наличие рубца на матке, наличие мертвого плода, маловесные дети в семье, дети с проблемами в семье (ВПР, ДЦП, синдром Дауна), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), эндоцервицит, бесплодие, внематочная беременность, миома матки и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) (таблица 4.4).

Установлено, что медицинский аборт в процентном соотношении чаще встречался в группе женщин, умеренно употреблявших алкогольные напитки в пренатальном периоде (60,61 %), в группе контроля – 28,71 %, в группе мало пьющих женщин – 40,0 % ($p > 0,05$). Самопроизвольное прерывание предыдущей беременности, неразвивающаяся беременность встречались у 27 (26,73 %) непьющих, у 13 (17,33 %) мало пьющих и 11 (33,33 %) – умеренно пьющих женщин ($p > 0,05$).

Таблица 4.4 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза беременных женщин контрольной группы и женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности

Анамнез	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
<i>Акушерский :</i>									
Мед. аборт	29	28,71	30	40,00	20	60,61	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Выкидыш, неразвивающаяся беременность	27	26,73	13	17,33	11	33,33	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Рубец на матке	11	10,89	11	14,67	4	12,12	$p > \alpha_3$	□	□
Мертвый плод в анамнезе, маловесные дети в семье, дети с проблемами в семье (ВПР, ДЦП, синдром Дауна)	6	5,94	5	6,67	1	3,03	□	□	□
ИППП	28	27,72	29	38,67	10	30,30	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
<i>Гинекологический:</i>									
ВЗОМТ, эндоцервицит	45	45,55	49	65,33	17	51,52	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Бесплодие, внематочная беременность, миома матки, ЭКО	11	10,89	9	12,00	4	12,12	$p > \alpha_3$	□	□
$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

В процентном соотношении мало пьющие и умеренно пьющие женщины в анамнезе несколько чаще, по сравнению с непьющими, имели оперативные роды

($p>0,05$). Мёртвый плод в анамнезе, маловесные дети в семье, дети, имеющие проблемы (ВПР, ДЦП, синдром Дауна) в 1-й группе встречались у 5,94 %, во 2-й – у 6,57 % и в 3-й группе – у 3,03 % женщин ($p>0,05$). ИППП, вирусные инфекции (носительство ЦМВ, ВПГ) были диагностированы в контрольной группе в 27,72 % случаев, в группе мало пьющих – в 38,67 % и в группе умеренно пьющих – в 30,30 % случаев ($p>0,05$) (см. таблицу 4.4).

При анализе гинекологической заболеваемости установлено, что воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗМОТ) и эндоцервицит встречались у 45 (45,55%) женщин контрольной группы и примерно у каждой второй женщины – 2-й и 3-й групп ($p>0,05$). Бесплодие, внематочная беременность, миома матки, ЭКО примерно с одинаковой частотой были зарегистрированы во всех группах, что составило 10,89; 12,00 и 12,12 % случаев соответственно в 1, 2, 3-й группах ($p>0,05$) (см. таблицу 4.4).

Таким образом, при анализе полученных данных по акушерско-гинекологическому анамнезу выявлено, что при статистическом анализе показателей групп значимых различий не выявлено.

Таблица 4.5 – Сравнительная характеристика анамнестических данных женщин

Экстрагенитальные заболевания	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	непьющие (n= 101)		мало пью- щие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1–2	1–3	2–3
Заболевания сердечно- сосудистой системы	25	24,75	14	18,67	7	21,21	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Анемия беременных	39	38,61	36	48,00	15	45,45	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Заболевания глаз	17	16,83	12	16,00	7	21,21	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Хронический пиелонефрит	24	23,76	18	24,00	9	27,27	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Заболевание эндокринной системы	13	12,87	6	8,00	4	12,12	$p>\alpha_3$	□	□
Заболевания дыхательной системы	13	12,87	10	13,33	7	21,21	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Заболевание пищеварительной системы, печени; гепатиты	12	11,88	9	12,00	1	3,03	$p>\alpha_3$	□	□
Другие заболевания (заболевание нервной системы, симфизит)	5	4,95	1	1,33	2	6,06	□	□	□
$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

Из экстрагенитальной патологии (таблица 4.5) наиболее часто встречались анемия беременных, заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая

болезнь, врожденные пороки сердца, пролапс митрального клапана), глазные заболевания, хронический пиелонефрит, заболевания эндокринной системы (диффузное увеличение щитовидной железы I–II степени, гипотиреоз, гипоталамический синдром), заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма), заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит, хронический гепатит).

В обследованной группе пациенток все экстрагенитальные заболевания были компенсированные. При сравнении показателей 1, 2, 3-й групп по экстрагенитальным заболеваниям статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$).

Исследования показали, что употребление алкоголя в малых и умеренных дозах во время беременности не оказывало существенного влияния на частоту выявления экстрагенитальной патологии.

4.1 Алкогольное поведение женщины до и во время беременности

По результатам исследования из 101 женщины, которые ни разу не употребляли спиртные напитки во время беременности, 86 (85,15 %) употребляли слабоалкогольные напитки (пиво, шампанское, вино) до беременности. Из них 53 (61,52 %) женщины употребляли алкоголь до 2 доз, или ≤ 700 мл; 33 (38,37 %) – ≥ 3 доз, или ≥ 1050 мл. Следует отметить, что 15 (14,85 %) женщин из 1-й группы (101 чел.) не употребляли спиртных напитков и до беременности. Установлено, что женщины, употреблявшие алкоголь во время беременности, достоверно чаще употребляли алкоголь и до беременности ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$) (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Качественная и количественная характеристика употребления алкоголя обследуемых групп до и во время беременности

Количество употребления доз алкоголя	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	не употреблявшие во время беременности (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Женщинами до беременности:	86	85,15^{■*}	75	100,00[■]	33	100,00[*]	p(Z)	p(Z)	$p > \alpha_3$
≤ 2 дозам (или ≤ 700 мл)	53	61,52	53	70,67[♦]	7	21,21[♦]	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	p (Z)
≥ 3 доз (или ≥ 1050 мл)	33	38,37[*]	22	29,33	25	75,76[*]	$p > \alpha_3$	p (χ^2) p (Z)	$p > \alpha_3$

$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые;
[■] $p_{1-2} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z критерию;
^{*} $p_{1-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп по Z критерию и критерию χ^2 ;
[♦] $p_{2-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп по Z критерию.

Как было описано выше, средний уровень употребления спиртных напитков за время беременности у мало пьющих не превышал двух доз в форме пива, сухих вин и шампанского. Из этой группы 53 (70,67%) женщины до беременности принимали ≤ 2 доз слабоалкогольных напитков, а 22 (29,33%) женщины пили ≥ 3 доз (см. таблицу 4.6).

У умеренно пьющих женщин средний уровень употребления спиртных напитков за время беременности составил от 3 до 11 доз (от 750 до 3 850 мл). До беременности 7 (21,21%) женщин принимали алкоголь ≤ 2 дозам, а 25 (75,76%) женщин – ≥ 3 дозам. Следует отметить, что как во 2-й, так и в 3-й группах не было женщин, которые не употребляли бы спиртные напитки до беременности. При сравнении показателей 1-й и 3-й групп получены статистически значимые различия, которые указывают на то, что женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности, меньше употребляли алкоголь и до беременности (в дозе ≥ 3) ($p_{1-3}=0,031$). Также получены статистически значимые различия при сравнении групп пьющих женщин, которые показали, что женщины, мало пьющие во время беременности, и до беременности больше предпочитали употребление алкоголя в малых дозах (≤ 2 дозы) по сравнению с женщинами 3-й группы, которые так же, как и до беременности, употребляли алкоголь ≥ 3 дозам ($p_{2-3}=0,004$) (см. таблицу 4.6).

Таблица 4.7 – Употребление слабоалкогольных напитков в зависимости от срока беременности

Срок беременности	Женщины				p по критериям χ^2 и Z
	мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)		
	n	%	n	%	
Первая половина беременности	51	68,00	12	36,36	
Вторая половина беременности	24	32,00	21	63,64	
В течение всей беременности	17	22,67*	21	63,64*	p (χ^2) p (Z)
* $p_{2-3}<0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 .					

При сравнении употребления спиртных напитков в зависимости от срока беременности выявлено, что в первой половине беременности употребляли слабоалкогольные напитки 51 (68,00%) женщина 2-й группы и 12 (36,36%) беременных 3-й группы. Во второй половине беременности употребляли алкоголь 24 (32,00 %) женщины из 2-й группы и 21 (63,64 %) женщина – из 3-й. В течение всей беременности употребляли спиртные напитки 17 (22,67 %) женщин из 2-й группы и 21 (63,64 %) женщина – из 3-й. При сравнении показателей 2-й и 3-й групп получены статистически значимые различия ($p_{2-3}=0,012$). Это подтверждает тот факт, что большинство умеренно пьющих женщин употребляли алкоголь на протяжении всей беременности как в первой, так и во второй половине (таблица 4.7).

При определении частоты употребления алкогольных напитков у женщин в обследуемых группах до и во время беременности выявлено, что из женщин контрольной группы, которые во время беременности не употребляли спиртных напитков, не пили до беременности 15 (14,85 %) женщин, 1 раз в месяц пили 74 (86,05 %) женщины, 2–4 раза в месяц – 10 (11,63 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 1 (1,16 %) женщина. В этой группе не было женщин, которые могли бы выпить алкоголь 4 и более раз в неделю. В группе мало употребляющих алкогольные напитки до беременности 1 раз в месяц пили 45 (60 %) женщин, 2–4 раза в месяц – 15 (20 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 15 (20 %) женщин. В данной группе тоже не было женщин, которые выпивали бы более 4 раз в неделю. В группе женщин, умеренно употребляющих алкогольные напитки до беременности 1 раз в месяц, пили 14 (42,42 %) женщин, 2–4 раза в месяц – 8 (24,24 %) женщин, 2–4 раза в неделю – 8 (24,24 %) женщин. Только в этой группе 3 (9,09 %) женщины пили с частотой 4 и более раз в неделю. При сравнении вышеперечисленных показателей статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$) (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Характеристика частоты употребления алкоголя обследуемых групп

Частота употребления алкоголя до и во вре- мя беременности	Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
	непьющие (n= 101)		мало пью- щие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Никогда	15	14,85	0	0	0	0	□	□	□
1 раз в месяц	74	86,05	45	60,00	14	42,42	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
2-4 раза в месяц	10	11,63	15	20,00	8	24,24	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
2-4 раза в неделю	1	1,16	15	20,00	8	24,24	□	□	$p>\alpha_3$
$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

Что касается употребления слабоалкогольных напитков во время беременности, то женщины контрольной группы ни разу за время беременности не употребляли алкоголь. Из женщин 2-й группы 1 раз в месяц употребляли 63 (84,00 %) женщины, 2–4 раза в месяц – 12 (16,00 %) женщин. При сравнении с результатами употребления алкоголя женщинами этой группы до беременности выявлено, что женщины, употреблявшие алкоголь 2–4 раза в неделю (20 %) до беременности, во время беременности перестали употреблять алкоголь в такой кратности. Так же, как до беременности, во время беременности женщины 2-й группы не употребляли алкоголь 2–4 раза в неделю. При изучении результатов женщин 3-й группы получено, что 1 раз в месяц алкогольные напитки употребляли 21 (63,64 %) женщина, 2–4 раза в месяц – 11 (33,33 %) женщин. При сравнении с результатами употребления алкоголя женщинами данной группы до беременности выявлено, что из восьми женщин семеро отказались принимать алкоголь во время беременности кратностью 2–4 раза в неделю. Также две женщины из трёх прекратили принимать алкоголь во время беременности 4 и более раз в неделю. При статистическом анализе достоверных различий по данным показателям не было выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, каждая вторая из 101 женщины, которые ни разу не употребляли спиртные напитки во время настоящей беременности, до беременности потребляла ≤ 2 доз (≤ 700 мл) слабоалкогольных напитков (пиво, шампанское, вино). Примерно каждая третья пила ≥ 3 доз ($\geq 1\,050$ мл) алкоголя, а менее чем

каждая пятая женщина не употребляли спиртных напитков вообще (см. таблицу 4.6). Показано, что женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности, меньше употребляли алкоголь и до беременности (в дозе ≥ 3). Также отмечено, что женщины, которые мало пили во время беременности, до беременности также больше предпочитали употребление алкоголя в малых дозах (см. таблицу 4.6).

При сравнении показателей 2-й и 3-й групп доказано, что умеренно пьющие женщины больше, чем мало пьющие, употребляли алкоголь на протяжении всей беременности (см. таблицу 4.7).

Таким образом, несмотря на то, что женщины во время беременности уменьшают частоту употребления алкоголя (пьют слабоалкогольные напитки – пиво, шампанское, вино (750 – 3 850 мл) в количестве от 2 до 11 доз алкоголя, это не исключает их из группы риска по рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений, которые являются главной причиной умственной отсталости, так как во время беременности не существует безопасной дозы алкоголя.

4.1.1 Оценка эффективности методов скрининга, применяемых для выявления группы риска беременных по рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений

Как уже отмечалось, для выявления факта употребления алкоголя во время беременности и определения группы и степени риска женщин по рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений применялись опросники (инструменты скрининга) ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK). Кроме того, использовался опросник АУДИТ (AUDIT) с целью выяснения алкогольного поведения женщин до беременности. То есть опрос до беременности проводили тремя опросниками, а во время беременности применяли только опросники ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK).

В опроснике ТОСО 4 вопроса по темам: **толерантность (Т), окружающие (О), сократить (С) и опохмелиться (О).**

По результатам опроса было выявлено, что из группы женщин, не употреблявших алкоголь во время настоящей беременности, до беременности пили 86 (85,15 %) женщин; вообще не пили – 15 (14,85 %). Отмечено, что женщины из групп мало и умеренно пьющих достоверно чаще употребляли алкоголь до беременности ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

На 1-й вопрос опросника ТОСО (таблица 4.9) «какое количество спиртного Вам нужно выпить, чтобы почувствовать опьянение?» 53 (61,63 %) женщины из 1-й, 53 (70,67 %) – из 2-й и 7 (21,21 %) – из 3-й группы ответили: ≤ 2 дозам (≤ 700 мл). При сравнении значений 2-й и 3-й групп получены статистически значимые различия ($p_{2-3}=0,005$).

Все остальные ответили, что ≥ 3 доз (≥ 1050 мл). Это говорит о том, что 33 (38,37 %) женщины из 1-й группы, 22 (29,33 %) – из 2-й и 25 (75,76 %) – из 3-й входят в группу риска по влиянию алкоголя на состояние здоровья и рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений ($p_{2-3}=0,004$) (см. таблицу 4.9).

На 2-й вопрос опросника «надоедали ли Вам окружающие, критикуя Ваше употребление алкоголя?», 3 (4,0 %) женщины из 2-й и 3 (9,09 %) – из 3-й группы дали положительный ответ. В этом случае положительный ответ оценивается как 1 балл (см. таблицу 4.9).

На 3-й вопрос опросника «не казалось ли Вам когда-либо, что Вам стоит меньше пить?» 5 (5,81 %) женщин из группы непьющих, 10 (13,33 %) – из группы мало пьющих и 8 (24,24 %) женщин из группы умеренно пьющих ответили «Да». В этом случае положительный ответ тоже оценивается в 1 балл (см. таблицу 4.9).

На 4-й вопрос «выпивали ли Вы когда-нибудь с утра, чтобы успокоить нервы или избавиться от похмелья?» положительные ответы дали женщины из пьющих групп: 5 (6,67 %) женщин из 2-й группы и 3 (9,09 %) – из 3-й. В данном случае у каждой из этих женщин появился ещё один балл (см. таблицу 4.9).

Таблица 4.9 – Результаты скрининга для выявления группы риска в обследуемых группах женщин до беременности с помощью опросника ТОСО

Вопросы по опроснику ТОСО		Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
		непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Женщины, употреблявшие алкоголь до беременности:		86	85,15 ^{□*}	75	100,00 [□]	33	100,00 [*]	p(Z)	p(Z)	$p > \alpha_3$
1 Т	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	53	61,63	53	70,67 [■]	7	21,21 [■]	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p(\chi^2)$ p(Z)
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	33	38,37	22	29,33 [■]	25	75,76 [■]	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p(\chi^2)$ p(Z)
2 О	ДА (1 балл)	0	0	3	4,00	3	9,09	□	□	□
	НЕТ (0 баллов)	86	100,00	72	96,00	30	90,91	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
3 С	ДА (1 балл)	5	5,81	10	13,33	8	24,24	□	□	$p > \alpha_3$
	НЕТ (0 баллов)	81	94,19	65	86,67	25	75,76	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
4 О	ДА (1 балл)	0	0	5	6,67	3	9,09	□	□	□
	НЕТ (0 баллов)	86	100,00	70	93,33	30	90,91	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Входят в группу риска		33	32,67 [*]	22	29,33 [■]	25	75,76 ^{*■}	$p > \alpha_3$	p (Z)	$p(\chi^2)$ p(Z)

□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности;
 $p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые;
[□] $p_{1-2} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию;
^{*} $p_{1-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп по Z-критерию;
[■] $p_{2-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 .

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод, что 33 (32,67 %) женщины из группы непьющих, 22 (29,33 %) – из группы мало пьющих и 25 (75,76%) – из группы умеренно пьющих входят в группу риска по влиянию алкоголя на состояние их здоровья, а также на рождение детей с врождёнными аномалиями развития, неврологическими нарушениями, с ФАС и ФАСН, так как общее количество баллов у них составило ≥ 2 . Получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп, 2-й и 3-й. То есть умеренно пьющие женщины в достоверно большей степени входят в группу риска по сравнению с мало пьющими ($p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,004$) (см. таблицу 4.9).

Опросник ТОПАС использовался для выявления информации о следующем:

толерантность (Т) – сколько доз женщина может выпить, прежде чем алкоголь заставит её заснуть или потерять сознание (если женщина не пьет до потери сознания, то какое наибольшее количество доз выдерживала или может выдержать?);

обеспокоенность (О) – беспокоятся семья или друзья о поведении, связанном с употреблением алкоголя;

похмелье (П) – потребность опохмелиться, выпить утром;

«пропуски», или амнезия (А) при употреблении алкоголя;

ощущение потребности **сократить (С)** употребление алкоголя.

Счет простирается от нуля до семи. Вопросы «толерантности» и «беспокойства» приносят по два балла каждый, другие три вопроса приносят по одному баллу каждый. Любое подтверждение вопроса о беспокойстве оценивается в два балла. В вопросе о переносимости, если необходимы три или более дозы, чтобы почувствовать опьянение, ответ оценивается в два балла. Другие версии вопроса о переносимости выясняются в процессе.

Толерантность оценивается в два балла, если женщина указывает на 4 или более доз. В остальных вопросах каждый положительный ответ оценивается в 1 балл. Три или более балла по ТОСО указывают на чрезмерное или рискованное употребление алкоголя.

При анализе результатов опросника ТОПАС было также выявлено, что женщины, употреблявшие алкоголь до беременности, продолжали употреблять и во время беременности. Среди женщин, которые во время беременности не употребляли спиртные напитки, 15 (14,85 %) не употребляли спиртные напитки и до беременности ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

На 1-й вопрос опросника ТОПАС (таблица 4.10) «какое самое большое количество алкоголя Вы можете выпить?» 83 (96,51 %) женщины из 1-й, 65 (86,67 %) – из 2-й и 22 (66,67 %) – из 3-й ответили, что ≤ 5 доз (или ≤ 1750 мл). Все остальные ответили: ≥ 6 доз (или ≥ 2100 мл). Это говорит о том, что 3 (3,49 %) женщины из 1-й группы, 10 (13,13 %) – из 2-й и 11 (33,33 %) – из 3-й близки к группе риска по влиянию алкоголя на состояние здоровья и по рождению детей с ФАС и ФАСН, так как ответ ≥ 6 доз оценивался в 2 балла ($p>0,05$).

На 2-й вопрос опросника «какое самое большое количество алкоголя Вы выпивали?» (или «сколько Вам надо выпить, чтобы почувствовать первые признаки влияния алкоголя?») 53 (61,63 %) женщины из 1-й, 53 (70,67 %) – из 2-й и 8 (24,24 %) – из 3-й группы дали ответ: ≤ 2 дозам (или ≤ 700 мл). Такой ответ оценивается как «0» баллов. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей второй группы с третьей ($p_{2-3}=0,031$). Все остальные ответили: ≥ 3 доз (или ≥ 1050 мл). Это говорит о том, что 33 (38,37 %) женщины из 1-й группы, 22 (29,33 %) – из 2-й и 25 (75,76 %) – из 3-й тоже близки к группе риска, так как ответ ≥ 3 дозам оценивался в 2 балла. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей 1-й с 3-й и 2-й с 3-й группами ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,004$) (см. таблицу 4.10).

Положительный ответ на 3-й вопрос опросника «за последний год выражали ли Ваши близкие, друзья или родственники озабоченность тем, что вы пьете, или жаловались на это?» дали только 5 (6,67 %) женщин из группы мало пьющих. Ответ «Да» оценивался в 2 балла.

На 4-й вопрос «пьете ли вы иногда с утра, как только проснетесь?» все женщины дали отрицательный ответ.

Таблица 4.10 – Результаты скрининга для выявления группы риска в обследуемых группах женщин до беременности с помощью опросника ТОПАС

Вопросы по ТОПАС		Женщины						p по критериям χ^2 и Z групп		
		непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Женщины, употреблявшие алкоголь до беременности:		86	85,15 ^{□*}	75	100,00 [□]	33	100,00 [*]	p(Z)	p(Z)	p>α_3
1 Т	≤ 5 доз, или ≤ 1750 мл (0 баллов)	83	96,51	65	86,67	22	66,67	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	≥ 6 доз, или ≥ 2100 мл (2 балла)	3	3,49	10	13,13	11	33,33	□	□	p> α_3
2 Т	≤ 2 доз, или ≤ 700 мл (0 баллов)	53	61,63	53	70,67 [■]	8	24,24 [■]	p> α_3	p> α_3	p (χ^2) p (Z)
	≥ 3 доз, или ≥ 1050 мл (2 балла)	33	38,37 [*]	22	29,33 [■]	25	75,76 ^{**■}	p> α_3	p (Z)	p (χ^2) p (Z)
3 О	ДА (2балла)	0	0	5	6,67	0	0	□	□	□
	НЕТ (0 баллов)	86	100,00	70	93,33	33	100,00	p> α_3	p> α_3	p> α_3
4 П	ДА (1 балл)	0	0	0	0	0	0	□	□	□
	НЕТ (0 баллов)	86	100,00	75	100,00	33	100,00	p> α_3	p> α_3	p> α_3
5 А	ДА (1 балл)	4	4,65	8	10,67	9	27,27	□	□	p> α_3
	НЕТ (0 баллов)	82	95,35	67	89,33	24	72,73	p> α_3	p> α_3	p> α_3
6 С	ДА (1 балл)	7	8,14 [*]	10	13,33	12	36,36 [*]	p> α_3	p (χ^2)	p> α_3
	НЕТ (0 баллов)	79	91,86 [*]	65	86,67 [■]	21	63,64 ^{**■}	p> α_3	p (Z)	p (Z)
Входят в группу риска		14	16,28 [*]	18	24,00 [■]	21	63,64 ^{**■}	p> α_3	p (χ^2) p (Z)	p (χ^2) p (Z)

□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности;

$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые;

[□] $p_{1-2} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию;

* $p_{1-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 ;

■ $p_{2,3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 .

На 5-й вопрос «бывали ли случаи, когда Вы после употребления спиртного не могли вспомнить, что говорили или делали, когда выпивали?» положительно ответили 4 (4,65 %) женщины из 1-й группы, 8 (10,67 %) – из 2-й группы и 9 (27,27 %) – из 3-й. Положительный ответ за это вопрос оценивался в 1 балл ($p > 0,05$).

На 6-й вопрос «чувствовали ли Вы иногда, что Вам надо уменьшить употребление алкоголя?» ответили «Да» 7 (8,14 %) женщин из 1-й группы, 10 (13,33 %) – из 2-й группы и 12 (36,36 %) – из 3-й. Достоверно чаще на данный вопрос ответили умеренно пьющие женщины по сравнению с непьющими ($p_{1-3} = 0,001$). Этот вопрос также оценивался в 1 балл. Показано, что умеренно пьющие женщины до беременности достоверно чаще задумывались о том, что им нужно уменьшить употребление алкоголя ($p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,04$) (см. таблицу 4.10).

Подводя итоги по данным опроса с помощью опросника ТОПАС, можно сделать вывод, что из группы непьющих женщин во время настоящей беременности 14 (16,28 %) входят в группу риска по влиянию алкоголя на состояние их здоровья и по рождению детей с ФАС и ФАСН за счёт употребления алкоголя до беременности. Сравнительно чаще входят в группу риска женщины из группы мало пьющих (24,00%) и женщины из группы умеренно пьющих (63,64%). Данный факт подтверждает статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп с показателями 3-й группы ($p_{1-3} = 0,005$; $p_{2-3} = 0,03$) (см. таблицу 4.10).

Опросник АУДИТ, как было указано выше, был разработан ВОЗ для того, чтобы распознать индивидуумов, чье употребление алкоголя стало опасным или вредным для их здоровья. Вопросы АУДИТ (10 вопросов) составлены так, чтобы определить частоту потребления алкоголя, признаки зависимости, личные и социальные последствия употребления алкоголя.

Опрос по АУДИТ проводился только до беременности женщин. Оценка результатов опроса может колебаться от 0 до 40. Индикатором риска употребления алкоголя, представляющего опасность или вред для здоровья мужчин (до 60 лет), является суммарная оценка 8 и более. Для женщин любого возраста, мужчин старше 60 лет и подростков индикатором риска является оценка 7 и более.

По результатам опросника АУДИТ (таблица 4.11) видно, что 15 (14,85 %) женщин из 1-й группы вообще не употребляли алкоголь до беременности.

На 1-й вопрос опросника АУДИТ «как часто Вы употребляете алкогольные напитки?» 15 (96,51 %) женщин из 1-й группы ответили «никогда». На этот же вопрос 74 (86,1 %) женщины из 1-й группы, 56 (74,67 %) – из 2-й и 17 (51,52 %) – из 3-й группы ответили «1 раз в месяц или реже»; 10 (11,63 %) женщин из 1-й группы, 17 (22,67 %) – из 2-й и 14 (42,42 %) – из 3-й группы ответили «2–4 раза в месяц», а также две (2,33 %) женщины из 1-й группы и одна (1,33 %) – из 2-й ответили, что употребляли алкоголь до беременности с частотой «2–3 раза в неделю». Были получены статистически значимые различия при сравнении показателей непьющих и умеренно пьющих женщин ($p_{1-3}=0,039$). Выявлено, что умеренно пьющие женщины до беременности достоверно чаще употребляли алкоголь (с частотой 2–4 раз) в месяц, чем непьющие.

На 2-й вопрос опросника «какова Ваша обычная доза алкогольных напитков за день?» 53 (61,63 %) женщины из 1-й, 58 (77,33 %) – из 2-й и 18 (54,55 %) – из 3-й группы дали ответ 1 или 2 дозы (350–700 мл); 33 (38,37 %) женщина из 1-й группы, 17 (22,67 %) – из 2-й и 15 (45,45 %) – из 3-й группы дали ответ: 3 или 4 дозы (1 050–1 400 мл). При статистическом анализе достоверных различий по данным показателям не выявлено ($p>0,05$).

На 3-й вопрос «как часто Вы выпиваете 4 или более доз за один раз?» 71 (82,56 %) женщина из 1-й группы, 43 (57,33 %) – из 2-й и 9 (27,27 %) – из 3-й группы дали ответ «никогда»; 15 (17,44 %) женщин из 1-й группы, 33 (44,00 %) – из 2-й и 24 (73,73 %) – из 3-й группы дали ответ «менее, чем 1 раз в месяц». Нет ни одного ответа по употреблению алкоголя еженедельно или ежедневно. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей 1-й и 3-й групп. То есть по сравнению с умеренно пьющими многие из непьющих женщин до беременности употребляли малые дозы алкоголя и большинство никогда не употребляло 4 и более доз за один раз ($p_{1-3}=0,027$). Также показано, что мало и умеренно пьющие женщины достоверно чаще употребляли алкоголь до беременности в количестве 4 и более дозы за один раз с частотой менее, чем 1 раз в месяц, по сравнению с непьющими ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,001$).

На 4-й вопрос «как часто за последний год Вы находили, что не способны остановиться, начав пить?» все женщины из 1-й, 2-й и 3-й групп ответили «никогда».

На 5-й вопрос «как часто за последний год Вы из-за употребления алкоголя не сделали то, что обычно ожидается, что Вы сделаете?» 85 (98,84 %) женщин из 1-й группы, 71 (94,67 %) – из 2-й и 29 (87,88 %) – из 3-й группы дали ответ «никогда»; одна женщина из 1-й и по четыре женщины из групп мало и умеренно пьющих женщин ответили «менее, чем 1 раз в месяц». Ежемесячно, еженедельно, ежедневно не употребляла алкоголь ни одна женщина. Статистически значимые различия были выявлены при сравнении показателей 1-й и 3-й групп ($p_{1-3}=0,039$) (см. таблицу 4.11).

На 6-й вопрос «как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей сильной выпивки?» ответили «никогда» все женщины из 1-й группы, 74 (98,67 %) – из 2-й группы и 30 (90,91 %) – из 3-й. Всего одна женщина из 2-й и 3 (9,09 %) женщины из 3-й группы ответили «менее, чем один раз в месяц». Статистически значимые различия были выявлены при сравнении показателей 1-й группы с показателями 2-й и 3-й групп ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

На 7-й вопрос «как часто за последний год у Вас было чувство вины и (или) раскаяния после употребления алкоголя?» ответ «никогда» дали все женщины из 1-й группы, 65 (86,67 %) – из 2-й и 24 (72,73 %) – из 3-й группы. Также 10 (13,33 %) женщин из 2-й и 9 (27,27 %) – из 3-й групп ответили «менее, чем один раз в месяц». Получены достоверные различия при сравнении показателей 1-й группы с показателями 2-й и 3-й ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

На 8-й вопрос «как часто за последний год Вы были неспособны вспомнить, что было накануне, из-за того, что Вы выпивали?» ответ «никогда» дали все женщины из 1-й группы, 73 (97,33 %) – из 2-й и 30 (90,91 %) женщин – из 3-й. Две женщины из 2-й и 3 (9,09 %) – из 3-й групп ответили «менее, чем один раз в месяц». Достоверные различия были получены при сравнении показателей 1-й группы с показателями 2-й и 3-й групп ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

Таблица 4.11 – Результаты скрининга для выявления группы риска в обследуемых группах женщин до беременности с помощью опросника АУДИТ

Вопросы по АУДИТ		Женщины		непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)		р по критериям χ^2 и Z		
		n	%	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Женщины, употреблявшие алкоголь до беременности:		86	85,15^{□*}	75	100,00[□]	33	100,00*	p (Z)		p (Z)		p>α_3
1	Никогда	15	14,85	0	0	0	0	□		□		□
	1 раз в месяц или реже	74	86,05	56	74,67	17	51,52	p> α_3		p> α_3		p> α_3
	2–4 раза в месяц	10	11,63*	17	22,67	14	42,42*	p> α_3		p (χ^2)		p> α_3
	2–3 раза в неделю	2	2,33	1	1,33	0	0	□		□		□
2	1 или 2 дозы (350–700 мл)	53	61,63	58	77,33	18	54,55	p> α_3		p> α_3		p> α_3
	3 или 4 (1 050–1 400 мл)	33	38,37	17	22,67	15	45,45	p> α_3		p> α_3		p> α_3
3	Никогда	71	82,56*	43	57,33	9	27,27*	p> α_3		p(χ^2)		p> α_3
	Менее, чем 1 раз в месяц	15	17,44^{□*}	33	44,00[□]	24	72,73*	p(χ^2)		p(χ^2)		p> α_3
4	Никогда	86	100,00	75	100,00	33	100,00	p> α_3		p> α_3		p> α_3
5	Никогда	85	98,84*	71	94,67	29	87,88*	p> α_3		p(Z)		p> α_3
	Менее, чем 1 раз в месяц	1	1,16	4	5,33	4	12,12	□		□		□
6	Никогда	86	100,00^{□*}	74	98,67[□]	30	90,91*	p(Z)		p(Z)		p> α_3
	Менее, чем 1 раз в месяц	0	0	1	1,33	3	9,09	□		□		□
7	Никогда	86	100,00^{□*}	65	86,67[□]	24	72,73*	p(Z)		p(Z)		p> α_3
	Менее, чем 1 раз в месяц	0	0	10	13,33	9	27,27	□		□		p> α_3
8	Никогда	86	100,00^{□*}	73	97,33[□]	30	90,91*	p(Z)		p(Z)		p> α_3
	Менее, чем 1 раз в месяц	0	0	2	2,67	3	9,09	□		□		□
9	Никогда	85	98,84	74	98,67[■]	23	69,70[■]	p(Z)		p> α_3		p(Z)
	Да, но не в последний год	1	1,16	1	1,33	10	30,30	□		□		□
10	Никогда	86	100,00^{□*}	72	96,00[□]	30	90,91*	p(Z)		p(Z)		p> α_3
	Да, но не в последний год	0	0	3	4,00	2	6,06	□		□		□
Входят в группу риска		0	0	0	0	0	0	□		□		□

□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности;
p> α_3 – различия статистически незначимые;
[□]p₁₋₂< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 1 и 2 групп по Z-критерию;
^{*}p₁₋₃< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 1 и 3 групп по Z-критерию и критерию χ^2 ;
[■]p₂₋₃< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 2 и 3 групп по Z-критерию и критерию χ^2 .

На 9-й вопрос «являлось ли когда-нибудь Ваше употребление алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей?» ответ «никогда» дали 85 (98,84 %) женщин из 1-й группы, 74 (98,67 %) – из 2-й группы и 23 (69,70 %) – из 3-й. Ответ «да, но не в последний год» дали только 3 (4,00 %) женщины из 2-й и 2 (6,06 %) – из 3-й групп. Достоверные различия были получены при сравнении показателей 1-й и 2-й групп с показателями умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$) (см. таблицу 4.11).

На 10-й вопрос «случалось ли, что Ваш родственник, знакомый, врач, медицинский работник проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо рекомендовал уменьшить употребление алкоголя?» «никогда» ответили все женщины 1-й группы, 72 (96,00 %) – из 2-й и 30 (90,91 %) женщин – из 3-й групп. И только три женщины из группы мало пьющих и 2 (6,06 %) – из группы умеренно пьющих ответили «да, но не в последний год».

При подведении итогов по результатам опросника АУДИТ было выявлено, что умеренно пьющие женщины до беременности достоверно чаще употребляли алкоголь с частотой 2–4 раз в месяц, чем непьющие. Многие из непьющих женщин до беременности придерживались употреблению малых доз алкоголя, и большинство никогда не употребляло 4 и более доз за один раз. Мало и умеренно пьющие женщины во время беременности, до беременности достоверно чаще употребляли алкоголь с частотой менее, чем 1 раз в месяц, в количестве 4 и более доз за один раз по сравнению с непьющими. Также умеренно пьющие женщины достоверно чаще, чем непьющие, за последний год из-за употребления алкоголя не сделали то, что обычно ожидали, что сделают. Показано, что по сравнению с непьющими женщинами пьющим до наступления настоящей беременности достоверно чаще за последний год необходимо было выпить утром, чтобы прийти в себя после предшествующей сильной выпивки. У пьющих женщин по сравнению с непьющими до настоящей беременности статистически значимо чаще за последний год было чувство вины и/или раскаяния после употребления алкоголя. У этих же женщин достоверно чаще, чем у непьющих, за последний год бывало, что они не могли вспомнить, что было накануне, из-за того, что выпивали.

Также получено, что (по сравнению с непьющими и мало пьющими женщинами) у умеренно пьющих женщин употребление алкоголя достоверно чаще являлось причиной телесных повреждений у них самих или других людей.

Как было сказано выше, первые три вопроса опросника АУДИТ обращаются к количеству, частоте и максимальному количеству употребленного алкоголя. С учетом результатов данного опроса можно сделать вывод, что обследованные женщины не входили в группу риска. Это говорит о том, что данный опросник предназначен для выявления сильно пьющих женщин, которые употребляют 7 и более доз алкоголя, наносящих вред здоровью. В остальной части анкетного опроса выявляются чувство вины из-за употребления алкоголя и потребность утром выпить после тяжелой попойки. Следует отметить, что по опроснику АУДИТ не проводился опрос во время беременности, так как женщины исследуемых групп употребляли алкоголь в малых и умеренных дозах.

После того, как был проведен опрос женщин до беременности, этих же женщин опрашивали и во время настоящей беременности. Как показано в таблице 4.12, статистически значимых различий при межгрупповом сравнении во время беременности не было выявлено.

Во время беременности нет безопасной дозы алкоголя; употребляющая алкоголь женщина уже входит в группу риска.

Было интересно сравнить результаты, полученные по опросам **до и во время настоящей беременности у пьющих женщин.** В результате было выявлено, что все женщины из мало и умеренно пьющих групп употребляли алкоголь до беременности.

Таблица 4.12 – Результаты скрининга для выявления группы риска в обследуемых группах женщин во время беременности по опроснику ТОСО

Вопросы по ТОСО		Женщины				p по критериям χ^2 и Z
		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)		
		n	%	n	%	
Женщины, употреблявшие алкоголь во время беременности:						
1 Т	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	56	74,67	23	69,7	p>0,05
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	19	25,33	10	30,30	p>0,05
2 О	ДА (1 балл)	14	18,67	2	6,06	α
	НЕТ (0 баллов)	61	81,33	31	93,94	p>0,05
3 С	ДА (1 балл)	4	5,33	5	15,5	α
	НЕТ (0 баллов)	71	94,67	28	84,84	p>0,05
4 О	ДА (1 балл)	3	4,00	3	9,09	α
	НЕТ (0 баллов)	72	96,00	30	90,91	p>0,05
Входят в группу риска		75	100,00	33	100,00	p>0,05

α - статистический анализ не проводился с учётом малой численности;
p>0,05 – различия статистически незначимые.

Например, на 2-й вопрос опросника ТОСО «надоедали ли Вам окружающие, критикуя Ваше употребление алкоголя?» 3 (4,0 %) женщины из группы мало пьющих до беременности и 14 (18,67 %) из группы мало пьющих во время беременности ответили положительно. Показано, что во время беременности мало пьющих женщин окружающие чаще критиковали за употребление алкоголя во время беременности ($p_{2-2}=0,015$). Все мало пьющие женщины достоверно чаще, чем до беременности, входили в группу риска во время беременности ($p_{2-2}=0,001$) (таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Сравнительная характеристика методов скрининга для выявления группы риска в в группе мало пьющих женщин до и во время беременности по опроснику ТОСО

Вопросы по ТОСО (полный текст вопросов см. выше)		Женщины				p по критери- ям χ^2 и Z
		мало пьющие до беременности (n= 75)		мало пьющие во время беременно- сти (n= 75)		
		n	%	n	%	
Женщины, употреблявшие алкоголь:						
1 Т	≤ 2 доз, или ≤ 700 мл (0 баллов)	53	70,67	56	74,67	p>0,05
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	22	29,33	19	25,33	p>0,05
2 О	ДА (1 балл)	3	4,00	14	18,67	□
	НЕТ (0 баллов)	72	96,00*	61	81,33*	p (Z)
3 С	ДА (1 балл)	10	13,33	4	5,33	□
	НЕТ (0 баллов)	65	86,67	71	94,67	p>0,05
4 О	ДА (1 балл)	5	6,67	3	4,00	□
	НЕТ (0 баллов)	70	93,33	72	96,00	p>0,05
Входят в группу риска		22	29,33*	75	100,00*	p (χ^2)
□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; p>0,05 – различия статистически незначимые; *p<0,05– статистически значимые различия при сравнении показателей мало пьющих женщин (2-я группа) до и во время беременности.						

На 1-й вопрос опросника ТОСО «какое количество спиртного Вам нужно выпить, чтобы почувствовать опьянение?» 7 (21,21 %) женщин из группы умеренно пьющих до беременности и 23 (69,7 %) – из этой же группы во время беременности ответили: ≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл, а 25 (75,76 %) и 10 (30,3 %) женщин из этих же групп, соответственно, ответили: ≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл. Это гово-

рит о том, что в этой группе женщинам, которые ещё не были беременными, для ощущения чувства опьянения необходимо было более трёх доз алкоголя, а во время беременности более, чем каждой второй было достаточно ≤ 2 доз алкоголя ($p_{3-3}=0,026$). Так же, как и мало пьющие, все умеренно пьющие женщины достоверно чаще, чем до беременности, входили в группу риска во время беременности ($p_{3-3}=0,001$) (таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Сравнительная характеристика методов скрининга для выявления группы риска в группе умеренно пьющих женщин до и во время беременности по опроснику ТОСО

Вопросы по ТОСО		Женщины				p по критери- ям χ^2 и Z
		умеренно пьющие до беременности (n= 33)		умеренно пьющие во время беремен- ности (n= 33)		
		n	%	n	%	
1 Т	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	7	21,21*	23	69,70*	p (χ²)
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 баллов)	25	75,76	10	30,30	p>0,05
2 О	ДА (1 балл)	3	9,09	2	6,06	□
	НЕТ (0 баллов)	30	90,91	31	93,94	p>0,05
3 С	ДА (1 балл)	8	24,24	5	15,15	□
	НЕТ (0 баллов)	25	75,76	28	84,84	p>0,05
4 О	ДА (1 балл)	3	9,09	3	9,09	□
	НЕТ (0 баллов)	30	90,91	30	90,91	p>0,05
Входят в группу риска		25	75,76*	33	100,00*	p (Z)
$\square$ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; p>0,05 – различия статистически незначимые; *p<0,05– статистически значимые различия при сравнении показателей умеренно пьющих женщин (3-я группа) до и во время беременности.						

Таким образом, подводя итоги по данным опроса с помощью опросника ТОСО до и во время беременности, можно сделать вывод, что 22 (29,33 %) женщины из группы мало пьющих и 25 (75,76 %) – из группы умеренно пьющих входили в группу риска по влиянию алкоголя на состояние здоровья и по рождению детей с ФАС и ФАСН, так как общее количество баллов у них до беременности составило ≥ 2 . Так как нет безопасной дозы алкоголя во время беременности, то все женщины, которые употребляли алкоголь в пренатальном периоде (100%), входили в группу риска по рождению детей с ФАС и ФАСН.

Как показано в таблице 4.15, при сравнении показателей мало и умеренно пьющих женщин во время беременности по результатам опросника ТОПАС статистически значимых различий не было выявлено. Также показано, что женщины, употреблявшие алкоголь до беременности, продолжали употреблять и во время беременности.

Таблица 4.15 – Результаты скрининга для выявления группы риска в обследуемых группах женщин во время беременности по опроснику ТОПАС

Вопросы по ТОПАС		Женщины				р по критериям χ^2 и Z
		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)		
Женщины, употреблявшие алкоголь во время беременности:						
1 <u>Т</u>	≤ 5 дозам, или ≤ 1 750 мл (0 баллов)	75	100,00*	27	81,82*	p (Z)
	≥ 6 доз, или ≥ 2 100 мл (2 балла)	0	0	6	18,18	□
2 <u>Т</u>	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	75	100,00	0	0	□
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	0	0	33	100,00	□
3 <u>О</u>	ДА (2балла)	5	6,67	3	9,09	□
	НЕТ (0 балл)	70	93,33	30	90,91	p>0,05
4 <u>П</u>	ДА (1 балл)	0	0	0	0	□
	НЕТ (0 балл)	75	100,00	33	100,00	p>0,05
5 <u>А</u>	ДА (1 балл)	8	10,67	9	27,27	p>0,05
	НЕТ (0 балл)	67	89,33	24	72,73	p>0,05
6 <u>С</u>	ДА (1 балл)	10	13,33	12	36,36	p>0,05
	НЕТ (0 балл)	65	86,67*	21	63,64*	p (Z)
Входят в группу риска		75	100,00	33	100,00	p>0,05
□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; p>0,05 – различия статистически незначимые; *p<0,05– статистически значимые различия при сравнении показателей мало и умеренно пьющих женщин во время беременности.						

На 1-й вопрос опросника ТОПАС «какое самое большое количество алкоголя Вы можете выпить?» все мало пьющие женщины и 27 (81,82 %) умеренно пьющих женщин во время беременности ответили: ≤ 5 дозам, или ≤ 1 750 мл. Показано, что мало пьющие женщины достоверно чаще предпочитают употреблять алкоголь во время беременности в малых дозах, чем умеренно пьющие ($p_{2-3}=0,001$).

На 6-й вопрос «чувствовали ли Вы иногда, что Вам надо уменьшить употребление алкоголя?» ответили «Нет» во время беременности 65 (86,67 %) женщин из группы малопьющих и 21 (63,64 %) – из группы умеренно пьющих женщин. Установлено, что достоверно чаще задумываются о том, что нужно меньше употреблять алкоголь во время беременности, женщины мало пьющей группы ($p_{2-3}=0,043$).

Также на 1-й вопрос опросника ТОПАС 65 (86,67 %) мало пьющих женщин до беременности и все женщины этой группы (75 чел.) во время беременности ответили: ≤ 5 дозам, или $\leq 1\,750$ мл ($p_{2-2}=0,001$) (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Сравнительная характеристика метода скрининга для выявления группы риска в группе мало пьющих женщин до и во время беременности по опроснику ТОПАС

Вопросы по ТОПАС		Женщины				p по критериям χ^2 и Z
		мало пьющие до беременности (n= 75)		мало пьющие во время бере- менности (n= 75)		
Женщины, употреблявшие алкоголь:						
1 <u>Т</u>	≤ 5 дозам, или ≤ 1 750 мл (0 баллов)	65	86,67*	75	100,00*	p (Z)
	≥ 6 доз, или ≥ 2 100 мл (2 балла)	10	13,13	0	0	☐
2 <u>Т</u>	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	53	70,67*	75	100,00*	p (Z)
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	22	29,33	0	0	☐
3 <u>О</u>	ДА (2балла)	5	6,67	5	6,67	☐
	НЕТ (0 баллов)	70	93,33	70	93,33	p>0,05
4 <u>П</u>	ДА (1 балл)	0	0	0	0	☐
	НЕТ (0 баллов)	75	100,00	75	100,00	p>0,05
5 <u>А</u>	ДА (1 балл)	8	10,67	8	10,67	p>0,05
	НЕТ (0 баллов)	67	89,33	67	89,33	p>0,05
6 <u>С</u>	ДА (1 балл)	10	13,33	10	13,33	p>0,05
	НЕТ (0 баллов)	65	86,67	65	86,67	p>0,05
Входят в группу риска		18	24,00*	75	100,00*	p (χ²)
☐ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; p>0,05 – различия статистически незначимые; *p<0,05 – статистически значимые различия при сравнении показателей мало пьющих женщин (2-я группа) до и во время беременности.						

На 2-й вопрос опросника ТОПАС «какое самое большое количество алкоголя Вы выпивали?» (или «сколько Вам надо выпить, чтобы почувствовать первые

признаки влияния алкоголя?») 53 (70,67 %) мало пьющих женщин до и все мало пьющие женщины – во время беременности дали ответ: ≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл. Доказано, что во время беременности женщины достоверно снижают дозу употребляемого алкоголя ($p_{2-2}=0,001$).

Как видно из таблицы 4.16, мало пьющие женщины, употреблявшие алкоголь во время беременности, достоверно чаще входили в группу риска, чем женщины, которые употребляли алкоголь до беременности ($p_{2-2}=0,001$).

Из таблицы 4.17 видно, что 25 (75,76 %) умеренно пьющих женщин до беременности употребляли алкоголь в ≥ 3 дозам, или $\geq 1\ 050$ мл, и продолжали употреблять в такой же дозе и во время беременности ($p_{3-3}=0,001$).

Таблица 4.17 – Сравнительная характеристика методов скрининга для выявления группы риска в группе умеренно пьющих женщин до и во время беременности по опроснику ТОПАС

Вопросы по ТОПАС		Женщины				p по критериям χ^2 и Z
		умеренно пьющие до беременности (n= 33)		умеренно пьющие во время беременности (n= 33)		
		n	%	n	%	
1 Т	≤ 5 дозам, или ≤ 1 750 мл (0 баллов)	22	66,67	27	81,82	$p>0,05$
	≥ 6 доз, или ≥ 2 100 мл (2 балла)	11	33,33	6	18,18	$p>0,05$
2 Т	≤ 2 дозам, или ≤ 700 мл (0 баллов)	8	24,24	0	0	α
	≥ 3 доз, или ≥ 1 050 мл (2 балла)	25	75,76*	33	100,00*	p (Z)
3 О	ДА (2балла)	0	0	3	9,09	α
	НЕТ (0 баллов)	33	100,00*	30	90,91*	p (Z)
4 П	ДА (1 балл)	0	0	0	0	α
	НЕТ (0 баллов)	33	100,00	33	100,00	$p>0,05$
5 А	ДА (1 балл)	9	27,27	9	27,27	$p>0,05$
	НЕТ (0 баллов)	24	72,73	24	72,73	$p>0,05$
6 С	ДА (1 балл)	12	36,36	12	36,36	$p>0,05$
	НЕТ (0 баллов)	21	63,64	21	63,64	$p>0,05$
Входят в группу риска		21	63,64*	33	100,00*	p (Z)
α – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; $p>0,05$ – различия статистически незначимые; * $p<0,05$ – статистически значимые различия при сравнении показателей умеренно пьющих женщин (3-я группа) до и во время беременности						

Положительный ответ на 3-й вопрос опросника ТОПАС «выражали ли Ваши близкие, друзья или родственники последний год озабоченность тем, что вы

пьюте, или жаловались на это?» положительный ответ дали только 3 (9,09%) умеренно пьющие во время беременности. Соответственно отрицательно ответили все умеренно пьющие женщины до и 30 (90,91%) женщин во время беременности ($p_{3-3}=0,001$).

Как видно из таблицы 4.17, умеренно пьющие женщины, употреблявшие алкоголь во время беременности, достоверно чаще входили в группу риска, чем женщины, которые употребляли алкоголь до беременности ($p_{2-2}=0,001$).

Таким образом, по результатам опросника ТОПАС до и во время беременности получено, что 18 (24,00%) женщин из группы мало пьющих до беременности (см. таблицу 4.16) и 21 (63,64 %) – из группы умеренно пьющих во время беременности (см. таблицу 4.17) входят в группу риска по влиянию алкоголя на состояние здоровья и по рождению детей с ФАС и ФАСН, так как общее количество баллов у них до беременности составляло ≥ 2 . По опроснику ТОПАС показано, что все мало пьющие женщины во время беременности употребляли алкоголь в дозе ≤ 2 , а умеренно пьющие – равно или больше трёх доз. Как было отмечено выше, нет безопасной дозы алкоголя во время беременности, поэтому все женщины (мало пьющие и умеренно пьющие) входят в группу риска.

Следует отметить, что большинство женщин не применяли надёжные методы контрацепции и могли забеременеть, а, не зная об этом, употребить алкоголь. Многие женщины не осознают, что это может пагубно отразиться на их будущем ребёнке, и даже не пытаются прекратить или хотя бы сократить дозы употребления алкоголя, когда узнают, что беременны.

4.1.2 Планирование беременности женщинами, употреблявшими алкоголь в течение настоящей беременности в малых и умеренных дозах

На сегодняшний день известно, что употребление алкоголя может приводить к тяжелым нарушениям развития плода и необратимым врожденным порокам у ребенка, в том числе к развитию фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений (Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., и др., 2012; Балашова Т.Н., Дикке Г.Б. и др., 2012).

Чтобы не допустить возникновения таковых нарушений в развитии будущего ребёнка, женщинам репродуктивного возраста необходимо иметь достоверную информацию о современных методах контрацепции, что приобретает особую значимость в профилактике пренатальной патологии у плода.

В исследовании было установлено, какими видами контрацепции пользовались женщины исследуемых групп.

Было выявлено, что не предохранялись от беременности 37 (36,63 %) женщин контрольной группы, 17 (22,67 %) – из группы мало пьющих и 7 (21,21 %) – из группы умеренно пьющих. Соответственно предохранялись 64 (63,37 %) женщины из 1-й группы, 58 (73,33 %) женщин – из 2-й группы и 7 (21,21 %) – из 3-й. Причём барьерную контрацепцию использовали 7 (10,93 %) человек из группы непьющих женщин, 38 (65,52 %) – из группы мало пьющих и 22 (84,62 %) – из группы умеренно пьющих. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) принимали 43 (67,19 %) женщины контрольной группы, 11 (18,97 %) – из группы мало пьющих и 4 (15,38 %) – из группы умеренно пьющих. Внутриматочные спирали (ВМС) в анамнезе были только у 14 (21,88 %) непьющих и у 9 (15,52 %) мало пьющих женщин. Получены статистически значимые различия при сравнении показателей непьющих женщин с малопьющими и умеренно пьющими по барьерной контрацепции ($p_{1-2}=0,023$; $p_{1-3}=0,002$) и КОКах ($p_{1-2}=0,011$). Доказано, что мало и умеренно пьющие женщины пользуются ненадёжными методами контрацепции в отличие от непьющих женщин (таблица 4.18). То есть на фоне приёма алкоголя женщины могут забеременеть и войти в группу риска по рождению умственно отсталых детей и детей с различными неврологическими нарушениями, в том числе с ФАС и ФАСН.

Таблица 4.18 – Контрацепция в анамнезе женщин и предгравидарная подготовка

Контрацепция в анамнезе	Женщины						<i>p</i> по критериям Z и χ^2 групп		
	непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Не предохранялись	37	36,63	17	22,67	7	21,21	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Предохранялись	64	63,37	58	73,33	26	78,79	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$	$p > \alpha_3$
Барьерная (из числа предохраняющихся)	7	10,93^{□*}	38	65,52[□]	22	84,62*	p (Z)	p(Z)	$p > \alpha_3$
КОК (из числа предохраняющихся)	43	67,19[□]	11	18,97[□]	4	15,38	p (χ^2) p (Z)	□	□
ВМС (из числа предохраняющихся)	14	21,88	9	15,52	0	0	$p > \alpha_3$	□	□
□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; [□] $p_{1-2} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию; [*] $p_{1-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 .									

Кроме того, было выявлено, что у 20 (19,8 %) непьющих, 5 (6,67 %) мало пьющих и 4 (12,12 %) умеренно пьющих женщин беременность была запланированной. Также отмечено, что беременность не планировали 81 (80,19 %) женщина из 1-й группы, 70 (93,33 %) женщин – из 2-й группы и 29 (87,88 %) – их 3-й группы. У этих женщин беременность наступила спонтанно. Из них были женщины, у которых беременность наступила после отмены контрацепции, и женщины, которые не использовали контрацепцию вообще. Необходимо отметить, что все женщины пожелали сохранить беременность. Получены статистически значимые различия при сравнении показателей непьющих женщин с мало пьющими. Показано, что у мало пьющих беременность чаще была незапланированной в отличие от непьющих ($p_{1-2}=0,035$).

Все женщины, которые планировали беременность, принимали фолиевую кислоту до беременности. У всех женщин, со слов, беременность была желанной. Что касается приёма витаминных комплексов до и во время беременности, отмечено, что витамины (ВА) принимали: 51 (50,49 %) непьющая женщина, 17 (22,67 %) – мало пьющих и 5 (15,15 %) – умеренно пьющих женщин. Показано,

что достоверно чаще ВА принимали непьющие женщины по сравнению с мало пьющими ($p_{1-2}=0,016$). Полноценное питание во время беременности было у 46 (45,54 %) женщин 1-й группы, 23 (30,67 %) – из 2-й группы и у 7 (21,21 %) – из 3-й группы (таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Планирование беременности, предгравидарная подготовка и питание во время беременности

Показатель	Женщины						p по критериям Z и χ^2 групп		
	непьющие (n= 101)		мало пью- щие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Запланированная беременность	20	19,80	5	6,67	4	12,12	□	□	□
Незапланированная беременность	81	80,19[□]	70	93,33[□]	29	87,88	p(Z)	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Фолиевая кислота до беременности (от числа женщины, которые планировали беременность)	20	100,00	5	100,00	4	100,00	□	□	□
Желанная беременность	101	100,00	75	100,00	33	100,00	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
ВА до и во время беременности	51	50,49[□]	17	22,67[□]	5	15,15	p(χ^2)	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Полноценное питание во время беременности	46	45,54	23	30,67	7	21,21	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$	$p>\alpha_3$
$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности; [□] $p_{1-2}<\alpha_3$ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 .									

Таким образом, анализируя результаты исследования, следует отметить, что женщины репродуктивного возраста, употребляющие алкоголь, не использующие современную надёжную контрацепцию, могут войти в группу акушерского и перинатального риска по рождению детей с умственной отсталостью, неврологическими нарушениями, пороками развития, ФАС и ФАСН.

Поэтому одной из главных задач для врачей должно стать информирование населения о том, что безопасных доз спиртного для женщин, которые находятся в репродуктивном возрасте, не существует, если они не используют надёжные мето-

ды контрацепции.

4.2 Курение женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах

Проведено исследование сочетанного употребления алкоголя и табака женщинами **до и во время беременности**, по результатам которого выявлено, что до беременности из 101 непьющей женщины 15 (14,85 %) курили до беременности и 14 (13,86 %) продолжали курить во время настоящей беременности. Из 75 женщин 2-й группы (мало пьющие) 36 (48,00 %) курили до беременности и 32 (42,67 %) – во время настоящей беременности. От общего количества умеренно пьющих женщин ($n=33$) 24 (72,73 %) курили до беременности и столько же – во время настоящей беременности. Показано, что *до беременности* малопьющие и умеренно пьющие женщины курили достоверно чаще, чем непьющие ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$). Также установлено, что *во время беременности* мало и умеренно пьющие женщины достоверно чаще курили, чем непьющие ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,002$), причём умеренно пьющие женщины значимо чаще курили, чем мало пьющие ($p_{2-3}=0,04$) (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Характеристика курения у беременных женщин контрольной группы и женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

Показатель		Женщины						p по критериям Z и χ^2 групп		
		непьющие (n= 101)		мало пьющие (n= 75)		умеренно пьющие (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Общее количество курящих <i>до беременности</i> :		15	14,85^{□*}	36	48,00[□]	24	72,73*	p(χ^2)	p(χ^2) p(Z)	p> α_3
ежедневно или эпизодически:	< 10 сигарет в день	15	100,00^{□*}	28	77,78[□]	16	66,67*	p(Z)	p(Z)	p> α_3
	от 10 до 20 сигарет в день	0	0	8	22,22	8	33,33	□	□	p> α_3
Общее количество курящих <i>во время беременности</i> :		14	13,86^{□*}	32	42,67^{□*}	24	72,73^{□*}	p(χ^2)	p(χ^2) p(Z)	p (Z)
ежедневно или эпизодически:	< 10 сигарет в день	14	100,00^{□*}	27	84,38[□]	19	79,17*	p(Z)	p(Z)	p> α_3
	от 10 до 20 сигарет в день	0	0	5	15,63	5	20,83	□	□	□

$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые;
 □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности;
[□]p₁₋₂< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 ;
^{*}p₁₋₃< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп по Z-критерию и критерию χ^2 ;
^{□*}p₂₋₃< α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 2-й и 3-й групп по Z-критерию.

В процессе исследования выявлено, что из числа женщин, которые курили, получено, что до беременности ежедневно или эпизодически менее 10 сигарет в день курили все женщины из 1-й группы, 28 (77,78 %) – из 2-й и 16 (66,67 %) – из 3-й групп ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,004$). От 10 до 20 сигарет ежедневно или эпизодически не курила ни одна женщина из контрольной группы. С такой кратностью курили по восемь человек из групп мало и умеренно пьющих женщин: 22,22 и 33,33 % соответственно (см. таблицу 4.20).

При анализе результатов, полученных во время беременности курящих женщин, выявлено, что ежедневно или эпизодически менее 10 сигарет в день курили все женщины из 1-й группы, 27 (84,38 %) – из 2-й и 19 (79,17 %) – из 3-й групп ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$). От 10 до 20 сигарет так же, как и до беременности, ежедневно или эпизодически не курила ни одна из женщин контрольной группы, но 5 чел.(15,63 %) курили из группы мало пьющих и 5 (20,83 %) – из группы умеренно пьющих женщин (см. таблицу 4.20).

Таким образом, показано, что до беременности мало и умеренно пьющие женщины достоверно чаще курили по сравнению с непьющими. Также показано, что и во время беременности мало и умеренно пьющие женщины, в отличие от непьющих, достоверно чаще продолжали курить, причём умеренно пьющие женщины значимо чаще курили, чем малопьющие.

Глава 5

СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ, УПОТРЕБЛЯВШИХ АЛКОГОЛЬ В МАЛЫХ И УМЕРЕННЫХ ДОЗАХ

5.1 Гормональная функция плаценты у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

Регуляция гормональной функции плаценты обеспечивается синтезируемыми плацентой и плодом специфическими белками беременности и гормонами.

Эти вещества, выделяясь в кровь матери, способствуют функциональной и структурной перестройке органов и систем материнского организма. В результате функциональной перестройки материнского организма увеличивается объем циркулирующей крови, улучшаются её реологические свойства, обеспечивается кровообращение в маточно-плацентарном комплексе.

Между фетоплацентарным комплексом и материнским организмом существует тесная взаимосвязь, что способствует нормальному внутриутробному развитию плода, изменениям активности многих органов и систем матери, обеспечивая вынашивание беременности.

Для изучения состояния фетоплацентарной системы у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах, в сыворотке крови определялись следующие показатели: альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (α - и β -ХГЧ), плацентарный протеин, ассоциированный с беременностью (РАРР-А), прогестерон, эстриол и кортизол (таблица 5.1). Кровь взята в первой половине беременности.

Таблица 5.1 – Содержание АФП и ХГЧ в сыворотке крови у беременных исследуемых групп

Гормон	Женщины						p по критериям T, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (3)		
	n	M±σ Me (25;75-й про- центиль)	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	
АФП, МоМ	206	1,17±0,58[■] 1,0 (0,77; 1,42)	64	1,24±0,66^{■*} 1,0 (0,8; 1,46)	124	1,32±0,69[*] 1,0 (0,97; 1,60)	p(MU)2-3 p(T)2-3 p (F)1-2, 2-3
ХГЧ, МоМ	206	1,21±0,86[■] 1,0 (0,69; 1,32)	64	1,25±0,84[■] 1,0 (0,74; 1,32)	124	1,22±0,87 1,0 (0,70; 1,3)	p (F)1-2
β-ХГЧ, МоМ	172	1,07±0,57^{■*} 0,96 (0,70; 1,2)	138	1,15±0,67^{■*} 1,0 (0,75; 1,20)	100	1,19±1,33[*] 0,98 (0,7; 1,1)	p(MU)1-2, 1-3, 2-3 p(T)1-2, 1-3 p (F)1-2, 2-3
РАРР, МоМ	174	0,99±0,45[■] 0,9 (0,70; 1,2)	138	1,01±0,42^{■*} 0,90 (0,71; 1,13)	100	0,87±0,27[*] 0,8 (0,7; 0,97)	p(MU)1-2, 2-3 p(T)1-2 p (F)1-2

Т – критерий Стьюдента, MU – критерий Манну – Уитни, F–критерий Фишера;
■p₁₋₂<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп;
*p₁₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп;
♦ p₂₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.

Альфа-фетопроtein (АФП) является эмбриоспецифическим белком, концентрация которого в материнской крови имеет свою динамику. Исследование АФП проводили в 16–20 недель гестации как биохимический скрининг для выявления хромосомных нарушений; оценивалось соотношение указанных показателей. Так, АФП у беременных контрольной группы составил 1,17±0,58 МоМ, у женщин, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности в малых дозах, – 1,24±0,66 МоМ, а у умеренно пьющих женщин – 1,32±0,69.

При сравнении показателей пьющих женщин с показателями женщин контрольной группы, выявлено, что концентрация АФП в сыворотке *мало пьющих* женщин достоверно выше по сравнению с показателями женщин контрольной группы (p₁₋₂=0,0007). При межгрупповом сравнении концентрация АФП в сыворотке умеренно пьющих женщин достоверно выше по сравнению с мало пьющими (p₂₋₃=0,01) (см. таблицу 5.1).

Другим гормоном плаценты белкового происхождения является **ХГЧ**. Содержание ХГЧ в сыворотке крови у беременных исследуемых групп определяли в 16–20 недель гестации. ХГЧ у непьющих женщин составил $1,21 \pm 0,86$ МоМ, у мало пьющих женщин – $1,25 \pm 0,84$ МоМ, а у умеренно пьющих женщин – $1,22 \pm 0,87$ МоМ. Достоверно выше концентрация ХГЧ была в группе мало пьющих женщин в отличие от женщин группы контроля ($p_{1-2}=0,000007$).

При диссоциации ХГЧ образуются две субъединицы (α и β). Наиболее точно функцию плаценты отражает **β -ХГЧ**. Его обнаруживают в крови матери на ранних стадиях беременности, максимальные концентрации которого отмечаются в 8–10 недель беременности. В ранние сроки беременности ХГЧ стимулирует стероидогенез в жёлтом теле яичника, во второй половине – синтез эстрогенов в плаценте (Савельева Г.М., Кулаков В.И., 2000).

Содержание β -ХГЧ в сыворотке крови у беременных исследуемых групп определяли на сроке 10–13 недель. При оценке соотношения показателей групп выявлено, что в 1-й группе этот показатель составил $1,07 \pm 0,57$ МоМ, во 2-й группе – $1,15 \pm 0,67$ МоМ, в 3-й – $1,19 \pm 1,33$ МоМ. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей исследуемых групп с показателями контрольной группы и при межгрупповом сравнении. Показано, что концентрация β -ХГЧ в сыворотке крови у мало и умеренно пьющих женщин была достоверно выше, чем в группе контроля ($p_{1-2}=0,005$; $p_{1-3}=0,001$). При межгрупповом сравнении в группе умеренно пьющих женщин содержание этого гормона было достоверно выше, чем в группе мало пьющих ($p_{2-3}=0,02$). Изменение этого показателя может указывать на повышенный риск пороков развития у плода и будущего ребёнка (см. таблицу 5.1).

Плацентарный протеин-А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А), относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). Во время беременности он в больших количествах вырабатывается в наружном слое плаценты, децидуальной оболочке и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. В течение первых 8 недель беременности концентрация этого вещества в крови удваивается каждые 4,9 суток

и к 10 неделям увеличивается примерно в 100 раз, а в последующем градиентно возрастает до момента родов. Нормальное содержание плацентарного протеина в I триместре ассоциировано с благоприятным исходом беременности в 99 % случаев. При хромосомной аномалии с пороками развития плода концентрация РАРР-А в крови заметно уменьшается с 8-й по 14-ю недели беременности. Еще более резко уровень РАРР-А в сыворотке крови матери падает при наличии у плода генетической патологии с множественными пороками развития. Тест назначается в комбинации с определением β -ХГЧ и исследованием толщины воротникового пространства методом ультразвукового исследования (УЗИ). Данное комплексное обследование рекомендовано проводить для скрининга синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода в первом триместре беременности (на 10–13-й неделях). Отдельное определение РАРР-А наиболее информативно на 8–9-й неделях. После 14 недель беременности ценность данного показателя в качестве маркера риска хромосомных аномалий утрачивается, так как уровень соответствует норме даже при наличии патологии у плода (Савельева Г.М., Кулаков В.И., 2000; Айламазян Э.К., Кулаков В.И., 2009).

Содержание РАРР-А в сыворотке крови у беременных исследуемых групп определяли в сроке 10–13 недель беременности: в 1-й группе этот показатель составил $0,99 \pm 0,45$ МоМ, во 2-й группе – $1,01 \pm 0,42$ МоМ и в 3-й – $0,87 \pm 0,27$ МоМ. При статистическом анализе выявлено, что концентрация РАРР-А в сыворотке крови у беременных по средним значениям достоверно выше в группе мало пьющих женщин по сравнению с непьющими ($p_{1-2}=0,002$) и достоверно ниже в группе умеренно пьющих женщин по сравнению с мало пьющими беременными ($p_{2-3}=0,02$) (см. таблицу 5.1).

По итогам результатов исследования выявлено, что концентрация АФП в сыворотке крови *мало пьющих* женщин была достоверно выше по сравнению с таковой у женщин группы контроля ($p_{1-2}=0,0007$) и достоверно ниже по сравнению с концентрацией АФП в сыворотке крови умеренно пьющих женщин ($p_{2-3}=0,02$); концентрация ХГЧ была достоверно выше в группе мало пьющих женщин, чем в группе контроля ($p_{1-2}=0,000007$); концентрация β -ХГЧ в сыворотке

Гормон	Женщины						p по критериям T, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (3)		
	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	
Эстрадиол, pg/ml	231	15629,83±16* 475,34 12136,0 (1397,0;26573,0)	275	17128,21±167 43,21 17136,0 (1549,0; 27926,0)	193	21559,94±1753 9,56* 20564,0 (6133,0; 28924)	p (F)1-3
Прогестерон, ng/ml	231	72,05±68,35 64,3 (3,57; 129,4)	275	80,35±69,29 90,1 (3,52; 129,6)	193	103,90±77,26 124,0 (48,2; 138,0)	—
Кортизол, mg/d	231	27,89±5,32 27,9 (25,1; 30,4)	275	27,84±5,71 27,9 (24,9; 31,2)	193	29,24±5,58 29,0 (25,6; 31,9)	—
ДГЭА-с, mg/dl	175	103,38±23,32 108,0 (85,2; 124,0)	169	104,01±22,82* 108,0 (89,1; 124,0)	151	101,56±23,28* 104,0 (85,6; 120,1)	p(MU)2-3 p(T)2-3
Тестостерон, ng/dl	175	94,22±23,28 85,1 (78,2; 113,0)	169	94,16±22,59 85,1 (79,3; 108,4)	151	94,99±24,28 85,3 (79,4; 113,0)	—

*p₁₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп;
 ♦ p₂₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.

Выработка плацентой эстрагенов находится в прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровотока и наличия предшественников, вырабатываемых в организме матери и плода.

Эстрадиол – стероидный гормон, который необходим в развитии беременности. Снижение уровня этого гормона при беременности является одним из признаков снижения функции плаценты. Следует отметить, что нормальное значение эстрадиола для беременных во II и во III триместрах беременности составляет от 43 до 33730 pg/ml и характеризует функциональную активность плаценты и состояние плода.

В результате проведённых исследований было установлено, что концентрация эстрадиола (таблица 5.2) в *первой половине беременности* (14–19 недель) составила в 1-й группе $15629,83 \pm 16475,34$ pg/ml, во 2-й группе – $17128,21 \pm 16743,21$ pg/ml и в 3-й группе – $21559,94 \pm 17539,56$ pg/ml. Концентрация эстрадиола (таблица 5.3) во *второй половине беременности* (21–40 недель) составила в группе непьющих женщин $24253,83 \pm 11684,90$ pg/ml, в группе мало пьющих – $26801,14 \pm 14507,52$ pg/ml и в группе умеренно пьющих беременных – $29993,17 \pm 20168,49$ pg/ml. Во второй половине беременности норма эстрадиола составляет от 43 до 33730 pg/ml. По данным исследования концентрация эстрадиола как в первой, так и во второй половинах беременности находилась в пределах нормы, что свидетельствовало о благоприятном течении беременности и нормальной функциональной активности плаценты. При сравнении показателей 1-й и 3-й групп выявлено, что концентрация эстрадиола в первой и второй половине достоверно выше была в группе умеренно пьющих женщин по сравнению с группой контроля ($p_{1-3}=0,003$; $p_{1-3}=0,002$) (см. таблицы 5.2; 5.3).

Прогестерон является стероидным гормоном жёлтого тела яичников, также синтезируется в плаценте и надпочечниках. Этот гормон участвует в подготовке организма женщины к беременности, вынашиванию и созреванию плода, раскрытию родовых путей и сокращении мышц матки во время родов. Нормальное значение прогестерона для беременных во II триместре беременности составляет от 29,5 до 50 ng/ml, а в III триместре – от 83,1 до 160 ng/ml.

Таблица 5.3 – Содержание гормонов плацентарной системы и плода в сыворотке крови у беременных исследуемых групп во второй половине беременности

Гормон	Женщины						р по критерия м T, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (3)		
	n	M±σ Me (25;75-й про- центиль)	n	M±σ Me (25;75-й процентиль)	n	M±σ Me (25;75-й про- центиль)	
Эстрадиол, pg/ml	48	24253,83±116 84,90* 23351,5 (17250,5; 30059,5)	42	26801,14±145 07,52 27436,0 (22564,0; 29526,0)	24	29993,17±2016 8,49* 21855,0 (16851,0; 47732,5)	p (F)1-3
Прогестерон, ng/ml	48	121,81±46,87 128,5 (88,75; 158,7)	42	116,79±42,52 106,7 (95,6; 134,2)	24	116,92±47,02 125,3 (107,1; 136,3)	↔
Кортизол, mg/d	48	30,20±4,56 29,2 (27,65; 31,6)	42	28,80±4,29 29,1 (25,6; 30,4)	24	31,17±5,61 30,3 (25,8; 37,3)	↔
ДГЭА-с, mg/dl	48	103,58±24,90 106,3 (80,6; 125,5)	42	106,15±23,03* 114,0 (89,1; 124,0)	24	92,33±24,12* 94,15 (79,9; 106,0)	p(MU)2-3 p(T)2-3
Тестостерон, ng/dl	48	92,53±23,89* 85,0 (74,0; 111,15)	42	92,05±21,07 82,7 (76,4; 103,7)	24	95,67±30,32* 94,2 (80,95; 115,45)	p (F)1-3
*$p_{1-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп; *$p_{2-3} < \alpha_3$ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.							

Исследования показали, что уровень прогестерона в сыворотке крови непьющих женщин в первой половине беременности (14–19 недель) составил $72,05 \pm 68,35$ ng/ml, у мало пьющих – $80,35 \pm 69,29$ ng/ml и у умеренно пьющих – $103,90 \pm 77,26$ ng/ml. Этот же гормон во второй половине беременности (21–40 недель) составил у женщин 1-й группы $121,81 \pm 46,87$ ng/ml, 2-й – $116,79 \pm 42,52$ ng/ml и 3-й – $116,92 \pm 47,02$ ng/ml. По средним значениям получено, что концентрация прогестерона в первой половине беременности (14–19 недель) была повышена во всех группах, но более высокой она была в группе умеренно пьющих женщин. Во второй половине беременности (21–40 недель) средние значения прогестерона во всех группах были в пределах нормы. При сравнении показателей исследуемых групп статистически значимых различий не было.

получено ни в первой, ни во второй половинах беременности ($p>0,05$) (см. таблицы 5.2; 5.3).

Кортизол – это стероидный гормон, относящийся к глюкокортикоидам и активно вырабатывающийся пучковой зоной коры надпочечников и печенью плода; играет важную роль в развитии альвеолярного эпителия и секреции сурфактанта. Концентрация кортизола в течение беременности постепенно увеличивается и накануне родов в 5 раз превышает первоначальный уровень. Нормальное значение кортизола утром для беременных в первой и второй половинах беременности составляет от 5,0 до 25,0 mg/d, а вечером – от 2,5 до 12,5 mg/d. Забор крови при исследовании осуществлялся утром натощак.

Уровень кортизола в сыворотке крови непьющих женщин в первой половине беременности (14–19 недель) составил $27,89 \pm 5,32$ mg/d, у мало пьющих – $27,84 \pm 5,71$ mg/d и у умеренно пьющих – $29,24 \pm 5,58$ mg/d. Этот же гормон во второй половине беременности (21–40 недель) составил у женщин 1-й группы $30,20 \pm 4,56$ mg/d, 2-й – $28,80 \pm 4,29$ mg/d и 3-й – $31,17 \pm 5,61$ mg/d. Было выявлено, что концентрация кортизола в первой и второй половинах беременности по средним значениям была повышена во всех группах, но более высокой она была в группе умеренно пьющих женщин. При сравнении показателей исследуемых групп статистически значимых различий не получено ни в первой, ни во второй половинах беременности ($p>0,05$) (см. таблицы 5.2; 5.3).

Таким образом, данные исследований показали, что концентрация эстрадиола в первой и второй половине достоверно выше была в группе умеренно пьющих женщин по сравнению с группой контроля ($p_{1-3}=0,003$; $p_{1-3}=0,002$). Средние значения прогестерона и кортизола не во всех случаях соответствовали нормам, соответствующим срокам беременности, что может свидетельствовать о нарушениях адаптационных реакций фетоплацентарного комплекса, хотя при сравнении показателей исследуемых групп статистически значимые различия не получены ни в первой, ни во второй половине беременности ($p>0,05$).

Из мужских половых гормонов изучались **дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с)** и **тестостерон** в первой и во второй половине беременности. В

послеродовом периоде исследование этих гормонов не проводилось. ДГЭА-с – андрогенный гормон надпочечников; вырабатывается корой надпочечников матери и плода, служит предшественником для синтеза эстрогенов плаценты. Повышенное содержание данного гормона может привести к привычному невынашиванию и нарушению в фетоплацентарном комплексе. Во время беременности уровень этого гормона снижется. В норме концентрация его у женщин (небеременных и беременных) составляет 35–430 mg/dl. Концентрация ДГЭА-с в группе непьющих женщин в первой половине беременности составила $103,38 \pm 23,32$ mg/dl, в группе мало пьющих – $104,01 \pm 22,82$ mg/dl и в группе умеренно пьющих женщин – $101,56 \pm 23,28$ mg/dl (см. таблицу 5.2). Во второй половине беременности содержание этого же гормона составило в 1-й группе $103,58 \pm 24,90$ mg/dl, во 2-й – $106,15 \pm 23,03$ mg/dl, в 3-й – $92,33 \pm 24,12$ mg/dl (см. таблицу 5.3). При сравнении показателей групп статистически значимые различия во время беременности получены и в первой, и во второй половине беременности при сравнении показателей 2-й с показателями 3-й группы. Результаты показывают, что концентрация ДГЭА-с в период всей беременности не превышала норму и была примерно одинаковой в первой половине беременности во всех группах. Отмечено, что достоверно высокая концентрация ДГЭА-с как в первой, так и во второй половине беременности была в группе мало пьющих женщин, причём во второй половине беременности содержание его было выше, чем в первой. Достоверно низкие концентрации этого гормона были обнаружены в группе умеренно пьющих женщин, причём во второй половине беременности концентрация его была ниже, чем в первой ($p_{2-3}=0,008$; $p_{2-3}=0,02$).

Тестостерон – стероидный андрогенный гормон; образуется в процессе периферической трансформации, а также при синтезе в клетках внутренней оболочки фолликула яичников и сетчатого слоя коры надпочечников. У беременных женщин концентрация тестостерона нарастает к III триместру беременности, почти в 3 раза превышая концентрацию тестостерона у небеременных женщин. В норме концентрация этого гормона у небеременных женщин составляет 10–118 ng/dl, у беременных в I триместре – 30–230 ng/dl; в II и III триместрах – 30–190 ng/dl.

Концентрация тестостерона в группе непьющих женщин в первой половине беременности составила $94,22 \pm 23,28$ ng/dl, в группе мало пьющих – $94,16 \pm 22$ ng/dl и в группе умеренно пьющих женщин – $94,99 \pm 24,28$ ng/dl (см. таблицу 5.2). Во второй половине беременности содержание этого же гормона составило в 1-й группе $92,53 \pm 23,89$ ng/dl, во 2-й – $92,05 \pm 21,07$ ng/dl, в 3-й – $95,67 \pm 30,32$ ng/dl (см. таблицу 5.3). При сравнении показателей 1-й и 3-й групп получены статистически значимые различия во второй половине беременности; концентрация тестостерона во время беременности (в первой и во второй половине) не превышала норму и примерно одинаково встречались во всех группах, но достоверно выше концентрация тестостерона была в группе умеренно пьющих женщин во второй половине беременности ($p_{1-3}=0,04$).

В литературе не обнаружены работы, в которых бы проводились исследования по определению вышеуказанных гормонов в послеродовом периоде (3–7-е сутки после родов) у женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах. В результате исследования установлено, что концентрация эстрадиола в послеродовом периоде (на 4–7-е сутки после родов) составила в 1-й группе $3227,222 \pm 8871,85$ pg/ml, во 2-й группе – $1913,145 \pm 2417,419$ pg/ml и в 3-й группе – $1414,667 \pm 1189,170$ pg/ml. Нормальное значение эстрадиола для небеременных женщин соответствует 9–160 pg/ml в фолликулярную фазу и 27–246 pg/ml – в лютеиновую фазу. По литературным данным после родов концентрация эстрадиола возвращается к норме на 4-й день после родов (таблица 5.4). В результате исследований выявлено, что концентрация эстрадиола в послеродовом периоде снизилась во всех группах по сравнению с его концентрацией во время беременности. Однако по сравнению с нормой в послеродовом периоде по средним значениям содержание этого гормона оставался высоким во всех группах: более высокая концентрация была в группе контроля и более низкая – в группе умеренно пьющих женщин. При сравнении показателей исследуемых групп получены статистически значимые различия. Показано, что содержание эстрадиола в послеродовом периоде было достоверно ниже в группах мало и умеренно пьющих женщин по сравнению с группой контроля, причём у

умеренно пьющих содержание гормона было достоверно ниже, чем у мало пьющих ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0002$) женщин.

Таблица 5.4 – Содержание гормонов в сыворотке крови у женщин исследуемых групп в послеродовом периоде

Гормон	Женщины						р по критериям Т, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (3)		
	n	M±σ Me (25; 75-й процентиль)	n	M±σ Me (25; 75-й процентиль)	n	M±σ Me (25; 75-й процентиль)	
Эстрадиол, pg/ml	146	3227,222±8871,856 ^{■*} 1214,0 (615,0; 1989,0)	106	1913,145±2417,419 ^{■*} 1197 (594,0; 2072,0)	42	1414,667±1189,170 ^{■*} 1017 (729,0; 1378,0)	p (F)1-2, 1-3, 2-3
Прогестерон, ng/ml	146	8,545±26,411 ^{■*} 3,18 (1,8; 4,6)	106	10,900±43,331 ^{■*} 2,51 (1,46; 4,32)	42	28,847±119,085 ^{■*} 2,64 (1,76; 3,12)	p (F)1-2, 1-3, 2-3
Кортизол, mg/d	146	24,908±4,299 [■] 25,4 (21,7; 28,1)	106	24,343±5,298 [■] 23,7 (20,4; 27,7)	42	24,495±4,993 24,0 (20,6; 27,7)	p (F)1-2

■p₁₋₂<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп;

*p₁₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп;

♦ p₂₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.

Уровень **прогестерона в послеродовом периоде** в сыворотке крови непьющих женщин (на 4–7-е сутки после родов) составил 8,545 $\pm$ 26,411 ng/ml, у мало пьющих – 10,900 $\pm$ 43,331 ng/ml и у умеренно пьющих – 28,847 $\pm$ 119,085 ng/ml. Нормальное значение прогестерона для небеременных женщин составляет от 0,1 до 1,13 ng/ml (в фолликулярную фазу) и от 0,95 до 21 ng/ml (в лютеиновую фазу). По литературным данным после родов концентрация прогестерона возвращается к норме в течение двух недель после родов. При анализе результатов исследования выявлено, что концентрация прогестерона в послеродовом периоде снизилась во всех группах по сравнению с его концентрацией во время беременности. Но всё же по сравнению с нормой по средним значениям содержание этого гормона оставался высоким во всех группах: более высокая концентрация была в группе умеренно пьющих женщин и более низкая – в группе контроля. При статистическом анализе получено, что достоверно выше концентрация

прогестерона в послеродовом периоде была в группах умеренно и мало пьющих женщин по сравнению с контролем, причём у умеренно пьющих достоверно выше, чем у мало пьющих ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0001$) женщин (см. таблицу 5.4).

Значение **кортизола в послеродовом периоде** в сыворотке крови непьющих женщин (на 4–7-е сутки после родов) составило $24,908 \pm 4,299$ mg/d, у мало пьющих – $24,343 \pm 5,298$ mg/d и у умеренно пьющих – $24,495 \pm 4,993$ mg/d. При сравнении показателей исследуемых групп по вышеупомянутым гормонам статистически значимых различий не получено. Нормальное значение кортизола для небеременных женщин составляет утром от 5,0 до 25,0 mg/d и вечером – от 2,5 до 12,5 mg/d. Забор крови осуществлялся утром натощак. По полученным результатам выявлено, что концентрация кортизола в послеродовом периоде несколько снизилась во всех группах по сравнению с его концентрацией во время беременности. При сравнении же с нормой в послеродовом периоде по средним значениям его содержание оставалось высоким и достоверно ниже в группе мало пьющих женщин в отличие от женщин контрольной группы ($p_{1-2}=0,02$).

Таким образом, в послеродовом периоде содержание эстрадиола была достоверно ниже в группах мало и умеренно пьющих женщин по сравнению с группой контроля, причём у умеренно пьющих она была достоверно ниже, чем у мало пьющих ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0002$); концентрация прогестерона была достоверно выше в группах умеренно и мало пьющих женщин по сравнению с контрольной, причём у умеренно пьющих достоверно выше, чем у мало пьющих ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$; $p_{2-3}=0,0001$); концентрация кортизола была достоверно ниже в группе мало пьющих женщин по сравнению с контрольной ($p_{1-2}=0,02$).

5.1.1 Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде, употреблявших алкоголь в малых и умеренных дозах

Токсическое действие этанола приводит к усугублению уже имеющейся соматической патологии женщины; создаются еще более неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода, увеличивается риск осложнений течения беременности и родов. Это, в свою очередь, способствует возникновению патологических состояний в периоде новорожденности, а в дальнейшем приводит к частой утрате ребенком нормальной жизнедеятельности, его инвалидизации и социальной дезадаптации. В ряде работ показана многокомпонентность повреждающего действия этанола на организм женщины и растущий эмбрион.

Тиреотропный гормон (ТТГ, тиротропин, Thyroid Stimulating Hormone, TSH). Это гликопротеидный гормон, стимулирующий образование и секрецию гормонов щитовидной железы (Т₃, Т₄); вырабатывается базофилами передней доли гипофиза под контролем тиреотропного гипоталамического релизинг-фактора, а также соматостатина, биогенных аминов и тиреоидных гормонов; усиливает васкуляризацию щитовидной железы. Увеличивает поступление йода из плазмы крови в клетки щитовидной железы, стимулирует синтез тиреоглобулина и высвобождение из него Т₃ и Т₄, а также прямо стимулирует синтез указанных гормонов; усиливает липолиз. Для ТТГ характерны суточные колебания секреции: наивысших величин ТТГ крови достигает к 2–4 ч ночи; высокий уровень в крови определяется также в 6–8 ч утра; минимальные значения ТТГ приходятся на 17–18 ч вечера. Нормальный ритм секреции нарушается при бодрствовании ночью. Во время беременности концентрация гормона повышается. Следует отметить, что норма этого гормона у небеременных женщин составляет от 0,4 до 4,0 mIU/ml, а у беременных – 0,2–3,5 mIU/ml.

В результате исследования выявлено, что у беременных контрольной группы концентрация ТТГ в первой половине беременности (14–19 недель) составила $2,79 \pm 1,76$ mIU/ml, у мало пьющих – $2,77 \pm 1,03$ mIU/ml и у умеренно пьющих – $2,75 \pm 0,98$ mIU/ml (таблица 5.5). Этот же гормон во второй половине беременности (21–40 недель) составил у женщин в 1-й группы $2,67 \pm 1,00$ mIU/ml, во 2-й – $3,20 \pm 0,70$ mIU/ml и в 3-й – $2,65 \pm 1,14$ mIU/ml (таблица 5.6). В послеродовом

периоде содержание ТТГ было $2,826 \pm 2,368$ mIU/ml в группе контроля, $2,568 \pm 1,122$ mIU/ml – в группе мало пьющих и $2,643 \pm 0,804$ mIU/ml – в группе умеренно пьющих женщин (таблица 5.7). *Кровь взята в послеродовом периоде (3–4-е сутки после родов).*

По результатам видно, что концентрация ТТГ в первой и второй половине беременности по средним значениям была примерно одинакова во всех группах и не превышала референтных значений. При сравнении показателей 1-й со 2-й и 2-й с 3-й группой в первой и второй половине беременности и послеродовом периоде получены статистически значимые различия. И только в послеродовом периоде статистически значимые различия получены при сравнении 1-й с 3-й группой. Показано, что в первой половине беременности концентрация ТТГ была достоверно ниже в группе мало пьющих женщин по сравнению с группой контроля и достоверно ниже у умеренно пьющих женщин по сравнению с мало пьющими ($p_{1-2}=0,003$; $p_{2-3}=0,03$). Во второй половине беременности, напротив, концентрация ТТГ была достоверно выше в группе мало пьющих женщин по сравнению с группой контроля, а также достоверно ниже у умеренно пьющих женщин по сравнению с мало пьющими ($p_{1-2}=0,007$; $p_{2-3}=0,04$). В послеродовом периоде отмечено, что концентрация ТТГ была достоверно ниже в группах умеренно и мало пьющих женщин по сравнению с группой контроля и достоверно ниже у мало пьющих женщин по сравнению с умеренно пьющими ($p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,02$; $p_{1-3}=0,0001$).

Таблица 5.6 – Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови у беременных исследуемых групп во второй половине беременности

Гормон	Женщины						p по критериям T, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (2)		
	n	M±σ Me (25; 75-й процентиль)	n	M±σ Me (25; 75-й про- центиль)	n	M±σ Me (25; 75-й про- центиль)	
ТТГ, mIU/ml	48	2,67±1,00[■] 2,95 (2,15; 3,4)	42	3,20±0,70^{■*} 3,3 (2,92; 3,74)	24	2,65±1,14[♦] 3,02 (1,74; 3,45)	p(MU)1-2, 2-3 p(T)1-2, 2-3 p (F)1-2, 2-3
T3, pg/ml	48	2,63±0,42 2,55 (2,35; 2,86)	42	2,71±0,45 2,56 (2,36; 2,93)	24	2,69±0,53 2,57 (2,29; 3,15)	☉
T4, ng/dl	48	1,06±0,35^{■*} 0,97 (0,84;1,17)	42	4,20±1,86^{■*} 0,98 (0,86; 1,14)	24	1,01±0,16^{♦*} 0,93 (0,9; 1,11)	p (F)1-2, 1-3, 2-3

[■]p₁₋₂<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп;
^{*}p₁₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп;
[♦]p₂₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.

Таблица 5.7 – Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови у женщин исследуемых групп в послеродовом периоде

Гормон	Женщины						p по критериям T, MU, F
	контрольной группы (1)		мало пьющие (2)		умеренно пьющие (2)		
	n	M±σ Me (25; 75-й про- центиль)	n	M±σ Me (25; 75-й про- центиль)	n	M±σ Me (25; 75-й про- центиль)	
ТТГ, mIU/ ml	146	2,826±2,368** 2,73 (1,82; 3,26)	106	2,568±1,122** 2,45 (1,66; 3,49)	42	2,643±0,804** 2,76 (1,94; 3,21)	p (F)1-2 ,1-3, 2-3
T3, pg/ml	146	2,936±0,552* 2,98 (2,5;3,35)	106	2,931±0,591* 2,91 (2,5; 3,26)	42	3,230±0,493** 3,24 (3,01;3,56)	p(MU)1-3, 2-3 p(T)1-3, 2-3
T4, ng/dl	146	0,910±0,161* 0,93 (0,85; 1,0)	106	0,969±0,232** 0,94 (0,83; 1,1)	42	0,961±0,138* 0,97 (0,89;1,03)	p(T)1-2 p (F)1-2, 2-3
*p₁₋₂<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп; *p₁₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп; *p₂₋₃<α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.							

По результатам исследования концентрация **трийодтиронина свободного (Т3)** в группе непьющих женщин в первой половине беременности составила 2,77±0,52 pg/ml, в группе мало пьющих – 2,76±0,53 pg/ml и в группе умеренно пьющих женщин – 2,77±0,53 pg/ml (см. таблицу 5.5). Во второй половине беременности содержание Т3 составило в 1-й группе 2,63±0,42 pg/ml, во 2-й – 2,71±0,45, в 3-й – 2,69±0,53 (см. таблицу 5.6). В послеродовом периоде этот же гормон по средним значениям был примерно одинаков во всех группах: 2,936±0,552; 2,931±0,591; 3,230±0,493 pg/ml соответственно (см. таблицу 5.7). Следует отметить, что нормальное значение Т3 свободного в сыворотке крови у небеременных и беременных женщин составляет 1,8–4,2 pg/ml. При сравнении показателей групп в первой половине беременности статистически значимые различия получены только при сравнении показателей 2-й и 3-й групп. В послеродовом периоде статистически значимые различия получены при сравнении показателей 1-й и 2-й групп с 3-й. А именно концентрация Т3 у женщин в первой половине беременности и в послеродовом периоде была достоверно выше в группе умеренно пьющих женщин по сравнению с мало

пьющими ($p_{2-3}=0,039$; $p_{2-3}=0,004$); в послеродовом периоде содержание ТЗ было достоверно выше, чем у женщин группы контроля ($p_{1-3}=0,002$).

Концентрация **тироксина свободного (Т4)** в группе непьющих женщин в первой половине беременности составила $6,36 \pm 68,01$ ng/dl, в группе мало пьющих – $13,56 \pm 103,51$ ng/dl и в группе умеренно пьющих женщин – $9,97 \pm 87,62$ ng/dl (см. таблицу 5.5). Во второй половине беременности содержание Т4 составило в 1-й группе $1,06 \pm 0,35$ ng/dl, во 2-й – $4,20 \pm 1,86$ ng/dl, в 3-й – $1,01 \pm 0,16$ ng/dl (см. таблицу 5.6). В послеродовом периоде этот же гормон по усреднённым значениям был примерно одинаков во всех группах: $0,910 \pm 0,161$; $0,969 \pm 0,232$ и $0,961 \pm 0,138$ ng/dl (см. таблицу 5.7). Необходимо отметить, что нормальное значение Т4 свободного в сыворотке крови у беременных в I триместре $0,86–1,87$ ng/dl, во II триместре – $0,64–1,97$ ng/dl; у небеременных женщин концентрация его составляет $0,8–1,9$ ng/dl. Данные показывают, что в первой, второй половинах беременности и в послеродовом периоде концентрация Т4 была достоверно выше в группе мало пьющих женщин по сравнению с женщинами группы контроля ($p_{1-2}=0,003$; $p_{1-2}=0,0006$; $p_{1-2}=0,02$). У умеренно пьющих женщин концентрация Т4 во второй половине беременности была достоверно ниже, чем в у женщин группы контроля ($p_{1-3}=0,0001$). Во второй половине беременности и в послеродовом периоде значения этого показателя в группе мало пьющих женщин достоверно превышали значения в группе умеренно пьющих ($p_{2-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,00001$).

Полученные данные показывают, что содержание Т4 свободного в первой половине беременности превышало норму во всех группах, но более высокие его значения были у пьющих по сравнению с показателями непьющих женщин. Во второй половине беременности концентрация гормона снизилась до нормы в контрольной группе и группе умеренно пьющих женщин и почти в 3 раза была ниже в группе мало пьющих женщин; в послеродовом периоде значение Т4 свободного не превышало норму.

Можно сделать вывод, что концентрация св. Т₄ статистически значимо возрастает под влиянием слабоалкогольных напитков в первой, во второй

половинах беременности и в послеродовом периоде, особенно у мало пьющих женщин по сравнению с показателями контрольной группы.

Таким образом, у женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* до и во время беременности отмечается перестройка функционирования гипотизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции, заключающейся в повышении её активности, преимущественно за счёт увеличения уровня свободного тироксина (св.Т4), изменения которого были наиболее выражены в группе мало пьющих женщин по сравнению с умеренно пьющими и контролем.

5.2 Результаты патогистологического исследования плаценты у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

Как уже было отмечено выше, роль плаценты многофункциональна: транспортная (перенос различных веществ от матери к плоду и обратно), дыхательная, питательная (трофическую), эндокринная, метаболическая (за счет деятельности ферментов плаценты) и ряд других. Вещества через плаценту поступают по-разному: путем простой диффузии (низкомолекулярные соединения: вода, простые сахара, аминокислоты, витамины, некоторые гормоны, кислород, алкоголь и продукты его метаболизма); путем связывания со специальными белками-переносчиками, которые транспортируют в кровь плода различные вещества, не способные свободно проникать в плаценту; против градиента концентрации (ряд веществ переходит от плода к матери, например билирубин) или путем пиноцитоза (вещества, находящиеся в плазме крови матери, могут поступать в кровь плода вследствие захвата капелек плазмы клетками ворсинок плаценты).

Таким образом, плацента – сложный полифункциональный орган, полноценность деятельности которого зависит от многих факторов. Развивающийся плод и плацента как единое целое бурно реагируют на любые отрицательные воздействия, не свойственные нормальному, заложенному природой механизму развития. Особенности кровообращения плода увеличивают степень его поражения алкоголем, поступающим от матери. После прохождения через

плаценту этанол и ацетальдегид попадают в пупочную вену. Из пупочной вены **60–80 %** крови направляется по воротной вене в печень, **20–40 %** крови, минуя печень, через венозный (Аранциев) проток попадает сразу в нижнюю полую вену. Поэтому достаточно большое количество этанола и его метаболитов, прошедших через плаценту, достигает сразу сердца и мозга плода.

Проанализированы результаты 49 патогистологических исследований (ПГИ) плаценты у женщин, которые ни разу не употребляли алкоголь в течение всей беременности, и 63 патогистологических исследования плаценты у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Сравнительная характеристика результатов патогистологического исследования плаценты у женщин в зависимости от доз

Показатель ПГИ	Женщины						р по критериям χ^2 и Z		
	контрольной группы (n=49)		мало пьющие (n=42)		умеренно пьющие (n=21)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Норма	20	40,81	9	21,42	5	23,81			
ХПН 1-3 степени	12	24,49	13	30,95	12	57,14	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Острые дисцирку- ляторные нарушения кровообращения	14	28,57	18	42,86	7	33,33	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Воспалительные изменения в плаценте	28	57,14	27	64,29	3	14,29	p> α_3	□	□
p> α_3 – различия статистически незначимые; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

В результате проведенного исследования были выделены 3 группы:

1 группа (n=49) – плаценты от женщин, которые ни разу не употребляли алкоголь в течение всей беременности (контрольная группа);

2 группа (n=42) – плаценты от женщин, которые употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах (≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского) (мало пьющие);

3 группа (n=21) – плаценты от женщин, которые употребляли алкоголь во время беременности в умеренных дозах: от > 2 до 11 доз (от > 750 до 3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского (умеренно пьющие).

В результате патогистологического исследования последа в изучаемых группах были выделены основные заключения: хроническая плацентарная недостаточность 1-3 степени (ХПН 1-2, ХПН 2-3), острые дисциркуляторные нарушения кровообращения и воспалительные изменения в плаценте (хориоамнионит, лимфацитарная инфильтрация, плацентит, децидуит, хорионит, виллузит, мембранит, фунникулит).

Плацента была без патологических изменений и соответствовала сроку гестации у 20 (40,82%) женщин контрольной группы, 9 (21,43 %) – мало пьющих и 5 (23,81%) – умеренно пьющих женщин. Статистически значимых различий при межгрупповом сравнении показателей и сравнении с контрольной группой не было выявлено ($p>0,05$) (см. таблицу 5.8).

Из патологических изменений в плаценте во всех исследуемых группах преобладали: хроническая плацентарная недостаточность 1-2 степени, характеризующаяся начальными структурными изменениями в плаценте, с наличием и без наличия органометрических сдвигов, но с сохранением компенсаторных реакций; острые нарушения кровообращения; децидуит и хорионит.

ХПН была диагностирована у 12 (24,49 %) женщин из 1-й группы, 13 (30,95 %) – из 2-й и 12 (57,14 %) – из 3-й группы ($p>0,05$); ХПН 1-2 степени была обнаружена у 10 (20,41 %) женщин группы контроля, у 8 (19,05) – из 2-й и у 11 (52,38 %) – из 3-й группы ($p>0,05$). При ХПН 2-3 степени имелись структурные изменения в плаценте, органометрические сдвиги без компенсаторной реакции. Частота ХПН 2-3 степени была значительно меньше по сравнению с частотой ХПН 1-2 степени, что составило 2,04; 7,14 и 4,76 % случаев соответственно в группах обследуемых женщин ($p>0,05$).

Острые нарушения кровообращения диагностированы при исследовании 14 (28,57 %) последов в группе непьющих женщин, 18 (42,86 %) – в группе мало пьющих и 7 (33,33 %) – в группе умеренно пьющих женщин ($p>0,05$). Воспали-

тельные изменения в плаценте были выявлены у 28 (57,14 %) женщин из 1-й группы, 27 (64,29 %) – из 2-й и у 3 (14,29 %) – из 3-й группы ($p>0,05$).

Из воспалительных изменений плаценты децидуит был обнаружен у 10 (20,41 %) женщин 1-й группы, 8 (19,05) – из 2-й группы и 2 (9,52 %) – из 3-й группы. Хорионит был диагностирован в 18,37; 16,67 и 4,76 % случаях соответственно. Виллузит встречался несколько реже в 1-й и 2-й группах (12,24 и 7,14 % соответственно); вообще не был обнаружен у женщин 3-й группы. Мембранит зарегистрирован в 2 (4,08 %) последах контрольной группы, 2 (4,76 %) – мало пьющих женщин и не был диагностирован ни в одном случае в группе умеренно пьющих женщин. Фунникулит в единичных случаях (2,04 %) встречался в контрольной группе и в 3 (7,14 %) случаях – в группе мало пьющих женщин. Данное патологическое состояние тоже не встречалось в 3-й группе. При сравнении показателей групп достоверных различий не было выявлено ($p>0,05$) (таблица 5.9.).

Таблица 5.9 – Сравнительная характеристика результатов патогистологического исследования плаценты у женщин независимо от доз

Показатель ПГИ	Женщины				р по критериям χ^2 и Z		
	Контрольная группа (n=49)		Группа пьющих (n=63)				
	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Норма	20	40,81	14	22,22	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ХПН 1-3 степени	12	24,49	25	39,68	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Острые дисциркуляторные нарушения кровообращения	14	28,57	24	38,09	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Воспалительные изменения в плаценте	28	57,14	30	47,62	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p>0,05– различия статистически незначимые.							

Таким образом, анализ гистологических результатов последов позволяет сделать вывод о том, что употребление небольших доз слабоалкогольных напитков во время беременности в форме пива, сухих вин и шампанского не приводит к структурным изменениям в плаценте и нарушению фетоплацентарной системы, несмотря на имеющиеся изменения в метаболических системах.

5.3 Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

Исходя из концепции активной роли материнского организма в развитии плода, можно предположить, что даже незначительное количество алкоголя, принятое женщиной во время беременности, может оставить в ее организме стойкий след в виде неспецифических биохимических процессов, которые через плацентарный кровоток могут оказать альтерирующее действие на ключевые структуры будущего человека.

В последние несколько десятилетий внимание не только специалистов в области теоретической медицины, но и практиков сфокусировано на исследовании роли системы липопероксидации–антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), с которой тесно связаны не только представления о нарушении редокс-статуса целостного организма, но и генерация многочисленных биологически активных соединений, имеющих эссенциальную роль в метаболизме (Lash LH., 2007; Niki E, 2009).

Процессы ПОЛ играют важную ключевую роль в патогенезе осложнений беременности.

Для изучения влияния алкоголя на течение беременности, плод и состояние новорождённого была обследована 201 беременная женщина, находящаяся под наблюдением в областном перинатальном центре.

У беременных активность ПОЛ оценивалась по содержанию продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; малонового диальдегида), кетодиенов и сопряжённых триенов в сыворотке крови. Одновременно проводилась оценка общей антиокислительной защиты (АОЗ) по уровню антиокислительной активности (АОА) крови и содержанию в ней ретинола, α -токоферола, глутатиона и дисульфидных групп.

Все обследуемые беременные были разделены на три группы:

1 группа – 93 женщины, которые *ни разу в течение всей беременности не употребляли* спиртные напитки (контрольная группа, непьющие);

2 группа – 75 *мало пьющие* женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа – 33 *умеренно пьющие* женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до $\leq 3\ 850$ мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

У женщин в первой и второй половине беременности (14–19; 30–32 недели) натошак брали кровь и получали плазму, в которой определяли показатели системы ПОЛ-АОЗ по технологии, успешно используемой в ФГБНУ «НЦПЗ и РЧ» (Колесникова Л.И., Осипова Е.В., 2001).

Из таблицы 5.10 видно, что исходный уровень показателя «двойные связи» (Дв.св.), характеризующего степень ненасыщенности плазмы крови изолированными двойными связями, в группах мало и умеренно пьющих женщин почти одинаков, но несколько ниже по сравнению с показателями группы контроля ($p>0,05$). В процессе ПОЛ параметр, отражающий появление сопряженных двойных связей (диеновые конъюгаты, ДК) статистически значимо снижался у мало пьющих женщин по сравнению с женщинами контрольной группы ($p_{1-2}=0,03$). Если проанализировать появление сопряженных связей в процессе неферментативного окисления жирных кислот во всех группах беременных, то эта разность будет частично нивелирована и будет иметь обратную величину ($p>0,05$).

Действительно, при расчете сопряженных связей в этих группах окажется, что эта разница незначительна ($3,09-2,18=0,91$; $2,86-1,90=0,96$; $2,99-1,90=1,09$) и имеет противоположный знак. Другими словами, будет не совсем точным говорить об изменении скорости липопероксидации липидов на первом этапе ПОЛ.

При рассмотрении концентрации ТБК-АП (соединений, образующихся при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой), МДА необходимо отметить, что концентрация этого соединения в плазме крови у беременных, потреблявших спиртные напитки в малых и умеренных дозах, выше на 60,4% аналогичной величины для непьющих женщин ($p_{1-3}=0,00003$; $p_{1-2}=0,0003$). Следует отметить,

что ТБК-АП представляют собой группу разнородных веществ (Меньщикова Е.Б., 2006), содержащих альдегидную или карбонильную группу (карбонильные соединения).

Таблица 5.10 – Содержание компонентов ПОЛ-АОЗ и системы глутатиона в сыворотке крови беременных, употреблявших алкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах ($M \pm \sigma$)

Показатели ПОЛ и АОЗ	Референтные значения	Женщины			p по критериям Т, F
		контрольной группы (n =93)	мало пьющие (n=75)	умеренно пьющие (n =33)	
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Двойные связи, усл. ед.	1,51	3,09±1,04	2,86±0,92	2,99±1,08	☞
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	0,99-1,53	2,18±0,82[■]	1,90±0,84[■]	1,90±0,67	p(T) ₁₋₂
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	0,28	0,87±0,41	0,82±0,42	0,91±0,52	☞
ТБК-АП, мкмоль/л	1,94-2,5	0,94±0,46^{■*}	1,34±0,75[■]	1,33±0,70[*]	p(T) _{1-2, 1-3} p (F) _{1-2, 1-3}
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	12,5-16,4	11,15±3,50^{■*}	9,53±4,15[■]	9,06±3,95[*]	p(T) _{1-2, 1-3}
α-токоферол, мкмоль/л	6,66-14,8	6,81±2,28[*]	6,37±2,58[*]	7,56±3,63^{♦*}	p(F) _{2-3, 1-3}
Ретинол, мкмоль/л	0,5-2,27	0,79±0,28^{■*}	0,61±0,22[■]	0,59±0,24[*]	p(T) _{1-2, 1-3} p (F) ₁₋₂
Супероксиддисмутазы, усл. ед.	1,52-1,8	1,69±0,15^{■*}	1,63±0,19[■]	1,64±0,19[*]	p(T) ₁₋₂ p(F) _{1-2, 1-3}
Глутатион восстановленный (GSH), ммоль/л	2,5-3,2	2,13±0,34[■]	2,00±0,31[■]	2,07±0,38	p(T) ₁₋₂
Глутатион окисленный (GSSG), ммоль/л	1,7-2,3	1,82±0,37[■]	1,97±0,45[■]	1,93±0,45	p(T) ₁₋₂
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/л	832-946	963,83±380,11[■]	758,49±382,85[■]	821,49±387,62	p(T) ₁₋₂
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/л	814-922	843,22±250,85^{■*}	1230,67±695,36^{♦*}	930,15±512,86^{♦*}	p(T) _{1-2, 2-3} p(F) _{1-2, 1-3}
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин/л	212-232	282,14±80,19	267,93±82,04	284,39±96,27	☞
[■] p ₁₋₂ < α ₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп; [*] p ₁₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп; [♦] p ₂₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.					

Интересно подчеркнуть весьма важный факт, касающийся образования ТБК-АП при ПОЛ: согласно современным данным, эти соединения обеспечивают то многофакторное явление, которое определяется как эндогенная интоксикация и совместно с накоплением среднемолекулярных пептидов отягощает течение нозологических форм, вызвавших появление этих токсикантов (Тихомолова, Е.Г., Новицкий Г.К., 1996).

Несмотря на то, что в данном исследовании было установлено достоверное повышение только одного показателя ПОЛ у мало и умеренно пьющих женщин, это является достаточным критерием для вывода об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма (Тихомолова, Е.Г., Новицкий Г.К., 1996), тем более что разнообразные продукты пероксидации липидов, в которые входят ТБК-АП, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры (Меньщикова Е.Б., 2006).

На фоне активации ПОЛ у пьющих женщин, особенно у умеренно пьющих, отмечается достоверное снижение уровня общей антиокислительной защиты на 26,7 % от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону окислительного стресса ($p_{1-3}=0,005$; $p_{1-3}=0,007$) (см. таблицу 5.10).

Отмечено, что значение ***α -токоферола*** примерно одинаково у женщин контрольной группы и у мало пьющих женщин, но несколько выше у умеренно пьющих, хотя значение этого показателя в исследуемых группах не выходило за пределы нормы. При сравнении показателей контрольной группы с показателями умеренно пьющих женщин получены статистически значимые различия ($p_{1-3}=0,02$). Также получены достоверные различия при межгрупповом сравнении показателей пьющих женщин; в группе мало пьющих женщин концентрация ***α -токоферола*** достоверно ниже, чем в группе умеренно пьющих ($p_{2-3}=0,0006$).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах женщин, употреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2 % концентрации ретинола. Получены статистически значимые различия при сравнении показателей женщин контрольной группы с показателями

мало и умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,0007$; $p_{1-3}=0,00002$). В данном случае снижение концентрации ретинола может быть обусловлено не только его антиоксидантным эффектом (которое не всеми исследователями признается), но и тем фактом, что он является прогормоном, при окислении превращаясь в истинный гормон – ретиноевую кислоту; участвует в регуляции экспрессии генов (Селезнева С.А., 2004; Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2005). Весьма интересно в плане тематики данного исследования, что ретиноевая кислота оказывает морфогенетическое действие, а ее дефицит может приводить к порокам развития плода.

Настораживает при анализе редокс-статуса хоть и незначительное, но снижение у пьющих женщин активности одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма – СОД. Причём получены статистически значимые различия при сравнении показателей мало и умеренно пьющих женщин с контролем ($p_{1-2}=0,025$; $p_{1-3}=0,033$). Известно, что даже небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, поскольку из-за высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при воздействии умеренной силы почти не изменяется (Герасимов А.М., Деленян Н.В., 1998).

При оценке результатов, представленных в таблице 5.10, важно отметить, что в группе мало пьющих женщин отмечается достоверное снижение концентрации (на 6,2 %) важнейшего клеточного метаболита (восстановленного глутатиона – GSH) по сравнению с контролем. С учетом того, что восстановленная форма глутатиона участвует в нейтрализации оксидантов и в процессах транспорта веществ через мембраны, оказывает антиоксидантный эффект и т.д. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009; Lash L.H., 2007), снижение его концентрации у женщин, потреблявших спиртные напитки, без сомнения, является негативным фактором. Также отмечено, что достоверно выше у мало пьющих женщин становится концентрация окисленного глутатиона (GSSG) по сравнению с таковой у женщин группы контроля ($p_{1-2}=0,02$).

По результатам исследования выявлено, что значение глутатионредуктазы (ГР) снижалось в группе пьющих женщин, но достоверно ниже оно оказалось в группе мало пьющих: $963,83 \pm 380,11$ мкмоль/мин/л в 1-й группе; $758,49 \pm 382,85$ мкмоль/мин/л – во 2-й и $821,49 \pm 387,62$ – в 3-й группах ($p_{1-2}=0,0007$).

При сравнении значения глутатион-S-трансферазы у пьющих женщин с этим же показателем женщин группы контроля и между собой получены статистически значимые различия ($p_{1-2}=0,000002$; $p_{1-3}=0,03$; $p_{2-3}=0,000001$).

При анализе показателя глутатионпероксидазы (ГПО) получено, что его значение в 1-й группе составило $282,14 \pm 80,19$ мкмоль/мин/л; во 2-й – $267,93 \pm 82,04$ мкмоль/мин/л и в 3-й – $284,39 \pm 96,27$ мкмоль/мин/л. При статистическом анализе результатов ГПО достоверных различий не было выявлено ($p > 0,05$).

Также исследованы концентрации некоторых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у 130 женщин в послеродовом периоде, которые употребляли слабоалкогольные напитки в пренатальном периоде. После естественного родоразрешения на 3–4 день у рожениц натошак брали кровь и получали плазму, в которой определяли показатели системы ПОЛ-АОЗ по той же технологии, что и у беременных.

Следует отметить, что в исследовании участвовали женщины, которых обследовали во время беременности. Выделены две группы:

1 группа – 62 женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа – *непьющие*);

2 группа – 68 женщины (основная группа – *пьющие*), у которых за время беременности употребление алкоголя составляло от 1 до 11 доз в форме пива, сухих вин и шампанского.

Из результатов таблицы 5.11 видно, что исходный уровень показателя Дв.св., как было сказано выше, характеризующий степень ненасыщенности плазмы крови изолированными двойными связями, у обеих групп одинаков ($p > 0,05$). В процессе ПОЛ параметр ДК статистически значимо снижался у рожениц основной группы ($p=0,01$). Однако, если проанализировать появление сопряженных связей в процессе неферментативного окисления жирных кислот у этих

двух групп женщин, то эта разность будет частично нивелирована и иметь обратную величину ($p > 0,05$). Так, при расчете сопряженных связей в этих группах окажется, что эта разница незначительна ($3,28 - 2,32 = 0,94$ и $3,04 - 1,93 = 1,11$) и имеет противоположный знак так же, как и у беременных; то есть не совсем точным будет говорить об изменении скорости липопероксидации липидов на первом этапе ПОЛ.

Таблица 5.11 – Концентрация компонентов ПОЛ-АОЗ в плазме крови беременных, употреблявших слабоалкогольные напитки в течение всего периода гестации ($M \pm \sigma$)

Показатели ПОЛ-АОЗ	Женщины		<i>p</i> по критериям T, F
	контрольной группы (1) (n =62)	Основной группы (2) (n =68)	
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Двойные связи, усл. ед.	$3,28 \pm 1,05$	$3,04 \pm 0,97$	☹
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	$2,32 \pm 0,85^{\blacksquare}$	$1,93 \pm 0,87^{\blacksquare}$	p(T)
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	$0,96 \pm 0,38$	$0,89 \pm 0,38$	☹
Малоновый диальдегид, мкмоль/л; ТБК-АП, мкмоль/л	$0,86 \pm 0,37^{\blacksquare}$	$1,38 \pm 0,78^{\blacksquare}$	p(T) p(F)
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	$10,86 \pm 3,24^{\blacksquare}$	$7,96 \pm 2,58^{\blacksquare}$	p(T)
α-токоферол, мкмоль/л	$6,71 \pm 1,57^{\blacksquare}$	$6,44 \pm 2,76^{\blacksquare}$	p(F)
Ретинол, мкмоль/л	$0,85 \pm 0,29^{\blacksquare}$	$0,61 \pm 0,25^{\blacksquare}$	p(T)
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	$1,74 \pm 0,11^{\blacksquare}$	$1,67 \pm 0,18^{\blacksquare}$	p(T) p(F)
Глутатион восстановленный (GSH), ммоль/л	$2,11 \pm 0,39^{\blacksquare}$	$1,98 \pm 0,32^{\blacksquare}$	p(T)
Глутатион окисленный (GSSG), ммоль/л	$1,81 \pm 0,39$	$1,86 \pm 0,47$	☹
[■] p<0,05 – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп.			

Необходимо отметить, что концентрация ТБК-АП в плазме крови у рожениц, потреблявших спиртные напитки в пренатальном периоде, достоверно выше на 60,4 % аналогичной величины для непьющих женщин ($p = 0,000007$). Так же, как и при беременности, в исследовании было установлено повышение только одного показателя ПОЛ, который является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма,

обладающего многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры.

На фоне активации ПОЛ у женщин основной группы отмечается и снижение уровня ОАЗ на 26,7 % от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону оксидативного стресса ($p=0,000001$).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемой группе женщин, потреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2 % концентрации витамина А ($p=0,000001$). В данном случае снижение концентрации ретинола может быть обусловлено антиоксидантным эффектом и эффектом в регуляции экспрессии генов.

Из таблицы 5.11 видно, что у рожениц отмечается достоверное снижение концентрации важнейшего клеточного метаболита восстановленного глутатиона (GSH) (на 6,2 %) по сравнению с контролем ($p=0,02$), в то время как содержание окисленной формы этого трипептида (GSSG) не меняется ($p>0,05$). Снижение концентрации GSH у рожениц, потреблявших спиртные напитки в пренатальном периоде, является негативным фактором.

При анализе редокс-статуса у рожениц так же, как и у беременных, снижается активность одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма – СОД ($p=0,02$). Как было сказано выше, небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов.

Таким образом, можно сделать закономерный вывод о том, что потребление даже незначительного количества слабых спиртных напитков во время беременности (тем более, что этот прием пролонгирован в течение длительного времени) вызывает широкий диапазон разнообразных по качеству и величине изменений редокс-показателей. В целом характер этих изменений можно определить как развитие окислительного стресса, о чем говорит высокий уровень показателя ТБК-АП (МДА) и снижение параметров антиоксидантной защиты с весьма вероятным нарушением экспрессии морфогенетических генов. Не исключено, что

наблюдающиеся в дальнейшем пороки развития плода и возникновение ФАС у детей могут быть обусловлены не прямым действием алкоголя на плод, а через косвенное изменение метаболических и других показателей матери. Невысокая сила воздействия небольших доз алкоголя может вызывать так называемый «эффект бабочки» – термин, широко применяемый в синергетике и описывающий усиление и видоизменение ответной реакции любой системы при воздействиях незначительной силы. Этот термин получил большую известность благодаря небольшому рассказу знаменитого писателя-фантаста Рея Бредбери «И грянул гром» (1952).

Для того, чтобы риск нарушений развития плода (а затем ребенка) сделать минимальным, необходимо во время беременности исключить применение любых алкогольных напитков, а для профилактики возможных осложнений рекомендовать антиоксидантную диету и специфические лекарственные препараты, поддерживающие нормальный редокс-статус организма женщины.

5.4 Исследование содержания биоэлементов у беременных, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

При анализе зарубежной и отечественной литературы было отмечено, что мало имеется сведений по исследованиям, которые определяли бы состояние биоэлементного статуса у женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* во время беременности в малых и умеренных дозах.

У беременных в первой и второй половинах беременности и женщин в послеродовом периоде в сыворотке крови определяли содержание макро- (Ca, Mg) и микроэлементов (Cu, Fe, Zn). Все обследуемые беременные были разделены на три группы:

1 группа (контрольная) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (*непьющие*);

2 группа – женщины (*пьющие*), у которых за время беременности употребление алкоголя составляло 1–11 доз в форме пива, сухих вин и шампанского.

В первой, второй половинах беременности и в послеродовом периоде контрольную группу составили 27, 19, 62 женщины соответственно, основную – 23, 36, 68 женщин соответственно.

Магний (Mg) является макроэлементом, универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме. Дефицит магния, возникающий во время беременности, способствует более частому развитию токсикозов (как в первой, так и во второй половине беременности). При этом повышается угроза выкидышей и преждевременных родов.

По результатам исследования выявлено, что содержание Mg в организме пьющих женщин в первой половине беременности было достоверно ниже, чем у женщин группы контроля ($p=0,03$); во второй половине беременности концентрация его была примерно одинаковой в обеих группах и статистически не различалась ($p>0,05$). В послеродовом периоде, напротив, содержание данного макроэлемента достоверно было выше в группе пьющих беременных, чем в группе контроля ($p=0,0003$) (см. таблицы 5.12; 5.13; 5.14).

Таблица 5.12 – Содержание биоэлементов в сыворотке крови у беременных исследуемых групп в первой половине беременности (14–19 недель)

Биоэлемент	Референтные значения	Женщины		p по критериям T, F
		контрольной группы (1) (n =27)	пьющие (2) (n =23)	
		M±σ	M±σ	
Магний (Mg), ммоль/л	0,78–1,00	0,66±0,11[■]	0,59±0,11[■]	p(T)
Кальций (Ca), ммоль/л	2,00–2,60	2,21±0,26[■]	2,71±0,31[■]	p(T)
Медь (Cu), мкмоль/л	11,00–25,00	16,50±1,49[■]	11,06±2,34[■]	p(T), p(F)
Железо (Fe), мкмоль/л	8,8–27,00	21,46±5,18[■]	18,46±2,57[■]	p(T), p(F)
Цинк (Zn), мкмоль/л	7,00–23,00	14,74±2,02	15,65±2,60	☐
[■] p<0,05 – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп.				

Таблица 5.13 – Содержание биоэлементов в сыворотке крови у беременных исследуемых групп во второй половине беременности (21–40 недель)

	Референтные	Женщины	p
--	-------------	---------	---

Биоэлемент	значения	контрольной группы (1) (n =19)	пьющие (2) (n =36)	по критериям T, F
		M±σ	M±σ	
Магний (Mg), ммоль/л	0,78–1,00	0,75±0,19	0,70±0,21	p>0,05
Кальций (Ca), ммоль/л	2,00–2,60	2,35±0,19	2,36±0,28	p>0,05
Медь (Cu), мкмоль/л	11,00–25,00	15,44±6,27	14,66±6,21	p>0,05
Железо (Fe), мкмоль/л	8,8–27,00	18,25±7,08	17,50±8,05	p>0,05
Цинк (Zn), мкмоль/л	7,00–23,00	18,02±3,13	17,62±3,76	p>0,05

Таблица 5.14 – Содержание биоэлементов в сыворотке крови женщин исследуемых групп в послеродовом периоде

Биоэлемент	Референтные значения	Женщины		p по критериям T, F
		контрольной группы (1) (n =62)	пьющие (2) (n =68)	
		M±σ	M±σ	
Магний (Mg), ммоль/л	0,78–1,00	0,75±0,13[■]	0,79±0,20[■]	p(F)
Кальций (Ca), ммоль/л	2,00–2,60	2,31±0,29[■]	2,43±0,35[■]	p(T)
Медь (Cu), мкмоль/л	11,00–25,00	12,32±3,41[■]	13,85±4,86[■]	p(T), p(F)
Железо (Fe), мкмоль/л	8,8–27,00	11,17±4,13[■]	13,89±5,55[■]	p(T), p(F)
Цинк (Zn), мкмоль/л	7,00–23,00	15,93±4,72	16,23±5,14	
[■] p<0,05 – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп.				

Кальций (Ca) является незаменимым пищевым макроэлементом, имеющим важное значение для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма; играет очень важную роль во многих внутри- и внеклеточных процессах. Известно, что при беременности на 60–70 % возрастает угроза развития таких серьёзных состояний, как артериальная гипертензия, преэклампсия и эклампсия.

При анализе данных выявлено, что концентрация Ca в сыворотке крови беременных как в первой половине беременности (p=0,0001), так и в послеродовом периоде (p=0,03) была достоверно выше у пьющих женщин по сравнению с женщинами группы контроля. Во второй половине содержание данного макроэлемента в организме женщин исследуемых групп была примерно одинаково и статистически не различалось (p>0,05) (см. таблицы 5.12; 5.13; 5.14).

Медь (Cu) является жизненно необходимым микроэлементом и тесно связана с некоторыми белками. При злоупотреблении алкоголем, наличии хронических

заболеваний, анемии, воспалении и снижении иммунитета возрастает потребность в биоэлементах, в том числе и в Cu.

В результате исследования получено, что концентрация меди в сыворотке крови беременных в первой половине была достоверно ниже в группе пьющих женщин по сравнению с показателями женщин контрольной группы ($p=0,03$). Во второй половине беременности содержание Cu было несколько ниже в группе пьющих женщин, но статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$). В послеродовом периоде, напротив, концентрация меди была достоверно выше в сыворотке крови пьющих женщин по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,006$) (см. таблицы 5.12; 5.13; 5.14).

Железо (Fe) играет большую роль в окислительно-восстановительных процессах, входит в состав гемоглобина эритроцитов, миоглобина и многих ферментов; участвует в процессах кроветворения. Развитие железодефицитной анемии во время беременности может привести к таким осложнениям, как преждевременные роды, низкая масса у плода при рождении; может также стать причиной мертворождения.

Как видно из результатов исследования, концентрация Fe в сыворотке крови женщин в первой половине беременности была достоверно снижена у пьющих женщин по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,001$). Во второй половине беременности содержание Fe было незначительно снижено в группе пьющих женщин, но статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$). В послеродовом периоде, напротив, концентрация Fe достоверно повышалась у женщин пьющих по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,006$) (см. таблицы 5.12; 5.13; 5.14).

Цинк (Zn) является структурным компонентом биологических мембран и обеспечивает генную экспрессию и метаболизм нуклеиновых кислот, процессы клеточного роста и дифференциации. Недостаточность цинка у беременных женщин может стать причиной токсикоза, преждевременных родов, привычного выкидыша, рождения маловесных детей, развития анэнцефалии и других аномалий развития у плода.

Как видно из таблиц 5.12; 5.13; 5.14, концентрация цинка в сыворотке крови у женщин в первой, во второй половинах беременности и в послеродовом периоде не выходила за пределы референтных значений во всех группах и статистически не различалась ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать выводы, что *в группе пьющих женщин Mg* достоверно снижается в первой половине беременности ($p = 0,03$) и повышается в послеродовом периоде ($p = 0,0003$); *Ca* достоверно повышается в первой половине беременности ($p = 0,0001$) и в послеродовом периоде ($p = 0,03$); *Си* достоверно снижается в первой половине беременности ($p = 0,03$) и достоверно повышается в послеродовом периоде ($p = 0,006$); *Fe* достоверно снижается в первой половине беременности ($p = 0,001$) и достоверно повышается в послеродовом периоде ($p = 0,006$).

Глава 6

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ И УМЕРЕННЫХ ДОЗ АЛКОГОЛЯ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА И ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

6.1 Особенности течения раннего неонатального периода и характеристика новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах в пренатальном периоде

Для изучения раннего неонатального периода все младенцы были разделены на следующие группы:

1 группа – 101 новорождённый, родившийся от матерей, которые ни разу в течение беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа – 75 НР, родившихся от мало пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа – 33 НР, родившихся от умеренно пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до ≤ 3850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Как показано в таблице 6.1 в контрольной группе из 101 НР родились 49,5 % мальчиков, 50,5 % девочек; во 2-й группе – из 75 НР 58,57 % были мальчики, 41,33 % – девочки и в 3-й группе – из 33 НР было 57,58 % мальчиков и 42,42 % девочек. При сравнении показателей по полу НР статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 6.1 – Характеристика новорождённых исследуемых групп в зависимости от пола

Пол новорожденного	Контрольная группа (n= 101)		НР, родившиеся от мало пьющих матерей (n= 75)		НР, родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)		p по критериям Z и χ^2
	n	%	n	%	n	%	
Мальчик	50	49,5	44	58,67	19	57,58	$p > \alpha_3$
Девочка	51	50,5	31	41,33	14	42,42	$p > \alpha_3$

$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые.

При рассмотрении показателей, касающихся роста и массы тела, отмечено, что у всех НР рост и масса тела при рождении были примерно одинаковыми и составляли в 1-й группе – $50,9 \pm 2,87$ см и $3\,263,5 \pm 643,36$ г; во 2-й группе – $50,1 \pm 4,28$ см и $3\,132,4 \pm 717,24$ г; в 3-й группе – $49,7 \pm 4,37$ см и $3\,106,1 \pm 863,20$ г. По средним значениям у НР, родившихся от умеренно пьющих матерей, масса тела и рост оказались незначительно меньше по сравнению с НР контрольной группы и 2-й группы. При сравнении показателей по росту и массе тела НР статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$) (таблица 6.2).

Обследованы и такие показатели, как окружность головки (ОГ) и окружность грудной клетки (ОГК). Выявлено, что ОГ новорожденных контрольной группы составила $33,9 \pm 1,50$ см, а ОГК – $32,7 \pm 2,64$ см, в группе НР от мало пьющих матерей эти же показатели составили $33,1 \pm 3,65$ и $31,65 \pm 3,59$ см; в группе НР от умеренно пьющих женщин – $33,6 \pm 2,15$ и $31,9 \pm 3,05$ см. Таким образом, ОГ у всех НР была примерно одинаковая. Что касается ОГК, отмечено, что в группе НР, родившихся от пьющих матерей, этот показатель был несколько снижен. При статистическом анализе показатели по ОГ и ОГК новорожденных не различались ($p > 0,05$) (см. таблицу 6.2).

Таблица 6.2 – Основные антропометрические показатели новорождённых

Показатель	Новорожденные			Р по критериям MU, T, F
	контрольной группы (n= 101)	родившиеся от мало пьющих матерей (n= 75)	родившиеся от умеренно пьющих ма- терей (n= 33)	
	M ± σ	M ± σ	M ± σ	
Рост, см	$50,9 \pm 2,87$	$50,1 \pm 4,28$	$49,7 \pm 4,37$	$p > \alpha_3$
Масса, г	$3\,263,5 \pm 643,36$	$3\,132,4 \pm 717,24$	$3\,106,1 \pm 863,20$	$p > \alpha_3$
Окружность головки, см	$33,9 \pm 1,50$	$33,1 \pm 3,65$	$33,6 \pm 2,15$	$p > \alpha_3$
Окружность грудной клетки, см	$32,7 \pm 2,64$	$31,65 \pm 3,59$	$31,9 \pm 3,05$	$p > \alpha_3$
T – критерий Стьюдента, MU – критерий Манну – Уитни, F – критерий Фишера; $p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые.				

При анализе размеров большого родничка (РБР) новорожденные были разделены на две подгруппы (РБР-I и РБР-II); были получены следующие результаты:

РБР-I в среднем в 1-й группе составили $1,30 \pm 0,38$ см, во 2-й – $1,28 \pm 0,46$ см и в 3-й – $1,37 \pm 0,58$ см. РБР-II соответственно в 1-й группе $1,31 \pm 0,39$ см; во 2-й – $1,27 \pm 0,42$ см и в 3-й – $1,41 \pm 0,59$ см. При сравнении показатели групп РБР-I и РБР-II достоверно не различались ($p > 0,05$) (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Размеры большого родничка у новорождённых в обследуемых группах

Показатель	Новорожденные			Р по критериям MU, T, F
	контрольной группы (n= 101)	родившиеся от мало пьющих матерей (n= 75)	родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)	
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
РБР-I, см	$1,30 \pm 0,38$	$1,28 \pm 0,46$	$1,37 \pm 0,58$	$p > \alpha_3$
РБР-II, см	$1,31 \pm 0,39$	$1,27 \pm 0,42$	$1,41 \pm 0,59$	$p > \alpha_3$
$p > \alpha_3$ – различия статистически незначимые.				

Число детей с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте в группе НР от непьющих женщин было 99,00 %, на 5-й минуте – 100,00. С такой же оценкой в группе новорождённых от мало пьющих женщин на 1-й минуте родились 94,7 % детей, на 5-й минуте – 97,3 %. При этом на 5-й минуте статистически различались показатели 1-й и 2-й групп. Показано, что в группе мало пьющих женщин меньше рождались дети с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов на 5-й минуте ($p_{1-2} = 0,001$). В группе НР от умеренно пьющих женщин эти же показатели составили: на 1-й минуте – 90,91 %, на 5-й – 93,93 % ($p > 0,05$) (таблица 6.4).

В группе контроля в одном случае было зарегистрировано рождение ребёнка с оценкой 6–7 баллов на 1-й и 5-й минутах. Во 2-й группе с такой же оценкой родились на 1-й минуте 5,33 % НР, на 5-й – 4,00 % и в 3-й группе на 1-й минуте – 9,09 %, на 5-й – 6,06 %.

Таблица 6.4 – Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах

Оцен ка в бал- лах	Новорожденные												p
	контрольной группы (n= 101)				родившиеся от мало пьющих матерей (n= 75)				родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)				
	Минута				Минута				Минута				
	1-я		5-я		1-я		5-я		1-я		5-я		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
8-10	100	99,00	101	100,00 [■]	71	94,7	73	97,3 [■]	30	90,91	31	93,93	p (Z) 1-2
<7	1	0,99	1	0,99	4	5,33	3	4,00	3	9,09	2	6,06	□
■p ₁₋₂ < α ₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.													

Таким образом, по результатам исследования показано, что дети, рождённые от женщин, умеренно употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности, имели признаки внутриутробной гипоксии плода, которая реализовалась к 5-й минуте после рождения (см. таблицу 6.4).

После рождения условия жизни ребёнка радикально меняются и требуют перестройки физиологической работы всех функциональных систем организма младенца.

Преждевременно, в сроке 34–37 недель гестации, родились 11,8 % новорождённых 1-й группы, 13,13 % – 2-й и 15,5 % – 3-й группы. Остальные дети родились в сроке 38–42 недели гестации.

Потеря массы тела в условиях родильного дома (таблица 6.5) в 1-й группе новорождённых составила 176,68±125,13 г, во 2-й группе – 153,20±127,57 г и в 3-й – 146,15±124,35 г. Несмотря на то, что массу тела несколько больше теряли НР контрольной группы, при выписке масса тела НР, родившихся от пьющих женщин, незначительно отличалась от массы тела НР группы контроля. Так, в 1-й группе масса тела НР при выписке составила 3 149±544,52 г, во 2-й – 3 080,33±579,15 г и в 3-й – 2 978,69±778,56 г, что входило в физиологическую норму. Количество дней, проведенных в родильном доме, в контрольной группе НР по средним значениям составило 5,15±3,19 дней; в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей, – 5,49±2,85 дней и в группе НР, родившихся от умеренно пьющих матерей, – 6,39±4,38 дней. Таким образом, НР 3-й группы дольше

пребывали в стационаре, чем НР 1-й и 2-й групп. При сравнении показателей, представленных в таблице 6.5, статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 6.5 – Потеря массы тела в условиях родильного дома, масса тела при выписке и количество дней, проведённых в родильном доме новорождёнными обследуемых групп

Показатель	Новорожденные			р по критериям MU, T, F
	контрольной группы (n= 101)	родившиеся от мало пьющих матерей (n= 75)	родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)	
	M±σ	M±σ	M±σ	
Потеря массы тела в условиях родильного дома, г	176,68±125,13	153,20±127,57	146,15±124,35	p>α ₃
Масса тела при выписке, г	3 149±544,52	3 080,33±579,15	2 978,69±778,56	p>α ₃
Количество дней, проведённых в родильном доме, койко-день	5,15±3,19	5,49±2,85	6,39±4,38	p>α ₃
p>α ₃ – различия статистически незначимые.				

Транзиторные состояния НР в 11,88 % случаев встречались в группе контроля, в 18,67 % – во 2-й и в 21,21 % – в 3-й группах (таблица 6.6). Одной из особенностей течения раннего неонатального периода является **физиологическая желтуха**. Наиболее часто физиологическая желтуха регистрировалась у детей, матери которых употребляли алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах по сравнению с детьми контрольной группы, что составило 13,33 и 12,12 %.

В контрольной группе проявления физиологической желтухи встречались у 10,89 % новорождённых, что статистически не различалось при сравнении с исследуемыми группами (p>0,05). **Токсическая эритема** в единичных случаях была диагностирована только во 2-й группе (1,33 %) и в 3-й (3,03 %).

Транзиторное тахипноэ (ТТП) зарегистрировано у НР 2-й группы в 2,86 % случаев и у НР 3-й группы в 3,03 % случаев. В группе контроля ТТП не было ни в одном случае.

Таблица 6.6 – Сравнительная характеристика раннего неонатального периода в исследуемых группах

Показатель	Новорожденные						р по критериям Z и χ^2
	контрольной группы (n= 101)		родившиеся от мало пью- щих матерей (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих ма- терей (n= 33)		
	n	%	n	%	n	%	
Транзиторные состояния плода	12	11,88	14	18,67	7	21,21	p> α_3
Период новорождѐнности	61	60,39	34	45,33	15	45,45	p> α_3
Нарушение адаптационного периода новорождѐнных	29	28,72	26	34,67	15	45,45	p> α_3
p> α_3 – различия статистически незначимые.							

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что у детей, рождённых от мало и умеренно пьющих женщин, в раннем неонатальном периоде происходит перестройка функциональных систем организма в рамках физиологических изменений.

Проанализированы диагнозы, которые были зарегистрированы в историях новорождённых. Так, **период новорождённости** встречался у 61 (60,39 %) новорождённого контрольной группы, у 34 (45,33 %) новорождённых 2-й группы и 15 (45,45 %) – 3-й группы. При статистическом анализе показателей групп не получены значимые различия ($p>0,05$).

Нарушение адаптационного периода встречалось у 29 (28,72 %) НР контрольной группы, 26 (34,67 %) НР, родившихся от мало пьющих, и 7 (21,21 %) – от умеренно пьющих матерей. При сравнении показателей групп значимых различий не было выявлено ($p>0,05$) (см. таблицу 6.6).

Диагноз «**недоношенность гестационного возраста**» был поставлен 12 (11,6 %) новорождённым группы контроля, 10 (13,33 %) – из группы детей, рождённых от мало пьющих женщин, и 5 (15,5 %) – из группы детей, рождённых от умеренно пьющих женщин. Статистически значимых различий ($p>0,05$) получено не было. **Переношенность** была отмечена только в одном случае во 2-й группе. **Крупными к сроку гестации** родились 3 (2,97 %) новорождённых из группы контроля, 6 (8,00 %) – из 2-й и 3 (9,09 %) – из 3-й групп. **Малыми к сроку геста-**

ции родились 14 (13,86 %) новорождённых из контрольной группы, 9 (12,00 %) – из группы новорождённых от мало пьющих женщин и 7 (21,21 %) – из группы новорождённых от умеренно пьющих женщин. При статистическом анализе не получены значимые различия при сравнении исследуемых групп ($p>0,05$).

Таким образом, можно заключить, что хотя статистически значимых различий не было выявлено, в процентном соотношении наиболее часто патологические диагнозы встречались в группе НР, родившихся от матерей, которые употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах, по сравнению с группой контроля.

Более подробно состояние новорождённых исследуемых групп было изучено в условиях родильного дома (таблица 6.7). Результаты представлены ниже.

Телосложение у НР всех групп было правильное. **Упитанность** была хорошей у 86 (85,15 %) детей в 1-й группе, 59 (78,67 %) НР 2-й и 24 НР (72,73 %) – 3-й групп. Средняя упитанность была констатирована у 15 (14,85 %) новорождённых контрольной группы, 16 (21,33 %) – 2-й группы и 9 (27,27 %) – 3-й группы ($p>0,05$).

Хороший **тургор кожи** был у 80,19 % НР контрольной группы, у 76,00 % детей, рождённых от мало пьющих матерей, и 57,57 % НР, родившихся от умеренно пьющих матерей. Тургор кожи был удовлетворительным и сниженным у 20 (19,80 %) НР 1-й группы, 18 (24,00 %) – 2-й и 14 (42,42 %) – 3-й групп ($p>0,05$).

Мышечный тонус является важной характеристикой состояния новорождённых. Изменение мышечного тонуса проявлялось в виде гипертонии, гипотонии и атонии. Гипертония была зарегистрирована в 85,15 % случаев у НР контрольной группы, в 81,33 % случаев – во 2-й группе и в 75,76 % случаев – в 3-й группе. Гипотония и атония были выявлены у 15 (14,85 %) НР 1-й группы, у 14 (18,67 %) – 2-й и 8 (24,24 %) – 3-й группы ($p>0,05$).

Таблица 6.7 – Сравнительная характеристика состояния новорождённых в условиях родильного дома

Показатель		Новорожденные						р по критериям Z и χ^2		
		контрольной группы (n= 101)		родившиеся от мало пьющих ма- терей (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Телосложение правильное		101	100,00	75	100,00	33	100,0	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Упитанность	хорошая	86	85,15	59	78,67	24	72,73	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	средняя	15	14,85	16	21,33	9	27,27	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Тургор кожи	хороший	81	80,19	57	76,00	19	57,57	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	удовлетвори- тельный	20	19,80	18	24,00	14	42,42	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Мышечный тонус	гипертония	86	85,15	61	81,33	25	75,76	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	гипотония, атония	15	14,85	14	18,67	8	24,24	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Кожа	эластичная	100	99,01	73	97,33	29	87,88	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	дряблая	1	0,99	2	2,67	4	12,12	□	□	□
	розовая	32	31,68	23	30,67	5	15,15	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	цианотичная	66	65,34	60	80,00	26	78,79	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Цианоз	отсутствует	35	34,65	15	20,00	7	21,21	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	общий, сильный	10	9,90	10	13,33	7	21,21	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	местный, слабый	56	55,45	50	66,67	19	57,58	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Конфигу- рация головы	умеренная	68	67,33	46	61,33	18	54,55	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	отсутствует	33	32,67	29	38,67	15	45,45	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Малый родничок	Закрыт	91	90,09	64	85,33	25	75,76	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	открыт	10	9,90	11	14,67	8	24,24	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Швы на голове	открыты	10	9,90	9	12,00	7	21,21	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	закрыты	91	90,09	66	88,00	26	78,79	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Захождение краёв костей, родовая опу- холь	есть	24	23,76	21	28,00	8	24,24	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	нет	77	76,24	54	72,00	25	75,76	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Глазки	чистые	101	100,00	75	100,00	33	100,00	p> α_3	p> α_3	p> α_3
Крик	громкий	98	97,03	69	92,00	29	87,88	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	тихий, сто- нущий	3	2,97	6	8,00	4	12,12	□	□	□
Общее со- стояние	удовлетвори- тельное	97	96,04	69	92,00	28	84,85	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	средней тя- жести	2	1,98	6	8,00	5	15,15	□	□	□
Рефлексы	живые	99	98,02	69	92,00	30	90,91	p> α_3	p> α_3	p> α_3
	патологи- ческие	2	1,98	5	6,67	8	24,24	□	□	□

$p>\alpha_3$ – различия статистически незначимые;

$\square$ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.

Кожа была **эластичной** почти у всех НР контрольной группы, а также у 93,33 % детей 2-й и 87,88 % 3-й групп. **Дряблая** кожа была зарегистрирована у одного НР в группе контроля, у двух (2,67 %) – во 2-й и у четырёх (12,12 %) – в 3-й группах. **Розовая** окраска кожи была у 31,68 % НР контрольной группы, 30,67 % 2-й и 15,15 % НР – 3-й групп; **цианотичная** окраска – у 65,34; 80,00 и 78,79 % НР соответственно. Это, возможно, является следствием гипоксически-ишемических проявлений в ante- и интранатальном периоде. Выявлено, что **общий, сильный цианоз** был в 1-й группе у 9,9 % НР, во 2-й группе – у 13,33 % и в 3-й группе – у 21,21 %. **Местный, слабый цианоз** проявился у 55,45 % НР в 1-й группе, у 66,67 % – во 2-й и 57,58 % – в 3-й группах. Цианоз отсутствовал у 34,65 % НР контрольной группы, у 20,00 % 2-й и 21,21 % – 3-й группы ($p>0,05$) (см. таблицу 6.7).

Конфигурация головы была **умеренная** у 67,33 % в группе контроля, у 61,33 % – во 2-й и 54,55 % – в 3-й группах; отсутствовала у 32,67; 38,67 и 45,45 % соответственно в названных выше группах ($p>0,05$) (см. таблицу 6.7).

Малый родничок был **закрыт** в 90,09 % случаев в контрольной группе, в 85,33 % – во 2-й и в 75,76 % – в 3-й группах. Открытым оставался малый родничок у 10 (9,90 %) НР в 1-й группе, у 11 (14,67 %) – во 2-й группе и у 8 (24,24 %) – в 3-й группе. Несмотря на то, что не были получены статистически значимые различия, можно отметить, что более чем у каждого 5-го НР в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, малый родничок остаётся открытым, что является признаком недоношенности ($p>0,05$).

Швы на головке у НР были открытыми у 9,90 % детей 1-й группы, у 12,00 % – 2-й и 21,21 % – 3-й групп; закрытыми – у 90,09; 88,00 и 78,79 % соответственно ($p>0,05$).

Захождение краёв костей, родовая опухоль была зарегистрирована у 23,76 % НР 1-й группы, 28,00 % – 2-й и 24,24 % – 3-й групп ($p>0,05$).

Глазки при рождении у новорождённых всех групп были чистые, то есть проявления инфекции не было.

Крик был **громким** у 97,03 % НР контрольной группы, 92,00 % – во 2-й и 87,88 % – в 3-й группах; **тихим, стонущим** – у 3 (2,97 %) НР контрольной группы, у 6 (8,00 %) – НР во 2-й группе и у 4 (12,12 %) – в 3-й группе ($p>0,05$).

Общее состояние отмечено удовлетворительным у 97 (96,04 %) НР группы контроля, у 69 (92,00 %) НР, родившихся от мало пьющих и 28 (84,85 %) НР – от умеренно пьющих матерей ($p>0,05$). **Среднетяжёлое, вялое состояние** диагностировано у 2 (1,98 %) НР в контрольной группы, у 6 (8,00 %) – во 2-й и 5 (15,15 %) – в 3-й группе ($p>0,05$). Вероятно, тяжёлое состояние НР было обусловлено гипоксическими и ишемическими проявлениями в антенатальном периоде и при рождении.

Рефлексы были живыми у 98,02 % новорождённых 1-й группы, у 92,00 % детей – 2-й и у 90,91 % – 3-й групп. Соответственно, патологические рефлексы были диагностированы у 1,98; 6,67 и 24,24 % новорождённых (см. таблицу 6.7). Это подтверждает неврологическую патологию, представленную в таблице 6.10.

Родовая травма в 4,95 % случаев отмечалась у НР контрольной группы; в 12,00 % случаев – во 2-й и в 15,15 % – 3-й группах. Из родовых травм НР наиболее часто встречались кефалогематома, перелом ключицы, мышечная кривошея, гематома ягодиц, кровоизлияние в промежность, болевой синдром. **Кефалогематома** в 1-й группе встречалась у 3 (2,97 %) новорождённых, во 2-й – у 6 (8,00 %) и в 3-й – у 1 (3,03 %). **Перелом ключицы** был зарегистрирован по одному случаю в 1-й и в 3-й группах, что составило 0,99 и 3,03%. **Мышечная кривошея** диагностирована по одному случаю только в группах пьющих женщин, что составило 1,33 и 3,03 %. **Гематома ягодиц, кровоизлияние в промежность** произошла у одного новорождённого в группе контроля (0,99 %) и у одного – во 2-й группе (1,33 %). **Болевой синдром** в одном (1,33 %) случае проявился у новорождённого из 2-й группы и у 2 НР (6,06 %) – из 3-й группы (таблица 6.8).

Таким образом, при анализе родовых травм у НР получено, что в процентном соотношении они встречались чаще в группах НР, родившихся от мало и умеренно пьющих матерей, по сравнению с НР группы контроля.

Врождённые пороки развития достоверно чаще не были выявлены в группе НР, родившихся от непьющих матерей (96,04 %), по сравнению с умеренно пьющими матерями (81,82 %) ($p_{1-3}=0,033$). ВПР был выявлен в группе контроля у 4 (3,96 %) НР и в группе в группе НР, родившихся от мало и умеренно пьющих женщин – у 7 (9,33 %) и 6 (18,18 %) соответственно (см. таблицу 6.8).

Врождённый порок сердца был диагностирован у 2 (1,98 %) НР контрольной группы, у 4 (5,33 %) – 2-й и 3 (9,09 %) – 3-й групп. Полученные данные показывают, что у НР, родившихся от пьющих матерей, в процентном соотношении ВПС больше, чем в группе контроля.

Таблица 6.8 – Сравнительная характеристика родовых травм новорождённых в исследуемых группах

Показатель	Новорожденные						р по критериям Z и χ^2		
	контрольной группы (n= 101)		родившиеся от мало пьющих ма-терей (n= 75)		родив-шиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Родовая травма	5	4,95	9	12,00	5	15,15	☐	☐	☐
ВПР:									
не выявлено	97	96,04*	68	90,66	27	81,82*	$p>\alpha_3$	$p(Z)<\alpha_3$	$p>\alpha_3$
выявлено общее количество	4	3,96	7	9,33	6	18,18	☐	☐	$p>\alpha_3$
Неврологическая патология: не выявлена	99	98,02*	69	92,00	25	75,76*	$p>\alpha_3$	$p(Z)<\alpha_3$	$p>\alpha_3$
Неврологическая патология (общее коли- чество)	2	1,98	6	8,00	8	24,24	☐	☐	$p>\alpha_3$
р>α ₃ – различия статистически незначимые; *р ₁₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп; ☐ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

ВПМВС (пиелозктазия) была выявлена у 2 (1,98 %) НР контрольной группы, у 2 (2,66 %) НР – из группы рождённых от мало пьющих женщин и у 1 (3,03 %) – в группе НР, родившихся от умеренно пьющих женщин.

Такие врождённые пороки, как **опухоль забрюшинного пространства, опухоль надпочечников, стигмы дисэмбриогенеза (СДГ) – синдактилия паль-**

цев, по одному случаю были зарегистрированы в группе НР, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах. **Гастрошизис** в одном случае встречался в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей, что составило 1,33 %. Признаки **фетального алкогольного синдрома** (тонкая верхняя губа и сглаженность губного желобка, короткая глазная щель) были зарегистрированы только у двух (6,06 %) детей, рождённых от умеренно пьющих матерей. **ДЦП** (квадрипарез) был диагностирован у одного ребёнка из группы умеренно пьющих женщин (3,03 %). **Респираторный дистресс** (синдром РДС) встречался в одном случае в группе контроля, в 6 (8,00 %) случаях – во 2-й группе и в 3 (9,09 %) – в 3-й группе.

По данным Комитета экспертов ВОЗ у 10 % детей можно диагностировать нервно-психические заболевания, большинство из которых, по мнению детских неврологов, связаны с перинатальным поражением ЦНС. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является прямым следствием ante-, интранатальной или смешанной гипоксии. Клиническая диагностика ГИЭ базируется на использовании клинических классификаций и стандартных неврологических шкал, которые позволяют дифференцировать адаптационные, транзиторные отклонения в неврологическом статусе младенца и клинические проявления младенца.

Важной особенностью неврологического осмотра детей периода новорождённости является комплексная оценка поведенческих и неврологических признаков с обязательным учётом гестационного возраста и необходимости повторных осмотров младенцев. В связи с этим все НР находились под наблюдением при совместном участии неврологов и педиатров.

В результате обследования установлено, что **неврологической патологии не было выявлено** у 99 (98,02 %) новорождённых контрольной группы, у 69 (92,00 %) детей, рождённых от мало пьющих и 25 (75,76 %) НР – от умеренно пьющих матерей. При этом получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп ($p_{1-3}=0,001$), что говорит о наличии более частых неврологических нарушений у НР, родившихся от умеренно пьющих

матерей. Неврологическая патология встречалась в 1,98; 8,00 и 24,24 % случаев у НР 1, 2 и 3-й групп соответственно (см. таблицу 6.8).

Церебральная ишемия, синдром угнетения констатирован по одному случаю во всех группах, что составило в 1-й группе 0,99 %, во 2-й – 1,33 % и в 3-й – 3,03 %.

Судорожный синдром установлен у одного (0,99 %) НР контрольной группы, у одного (1,33 %) – 2-й группы и двух (6,06%) – из 3-й группы.

Гидроцефальный синдром регистрирован только в одном случае (3,03 %) – в группе НР, родившихся от умеренно пьющих матерей.

Синдром вегетативной дисфункции был обнаружен по одному случаю в группах пьющих женщин, что составило 1,33 и 3,03 %.

Синдром срыгивания также был диагностирован по одному случаю во 2-й и 3-й группах, что составило 1,33 и 3,03 % соответственно.

Синдром гипервозбудимости проявился только у НР, родившихся от пьющих женщин, у двух НР 2-й группы и двух – из 3-й группы, что составило 2,67 и 6,06 % соответственно.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что ВПР (пиелозктазия) и неврологическая патология чаще встречались у НР, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах ($p_{1-3}=0,033$; $p_{1-3}=0,001$). В результате анализа неврологического статуса у новорождённых установлена закономерность между частотой неврологической патологии у детей в раннем неонатальном периоде и употреблением женщинами слабоалкогольных напитков в пренатальном периоде.

Был проведён сравнительный анализ неонатального скрининга, аудиотеста и вакцинаций новорождённым в условиях родильного дома (таблица 6.9).

Установлено, что **аудиотест** был пройден и был в норме в 98,02 % у НР контрольной группы, 93,33 % НР – 2-й и 90,91 % НР – 3-й групп. При статистическом анализе получено, что достоверно чаще тест был проведён в группе контроля по сравнению с группой НР, родившихся от мало пьющих матерей ($p_{1-2}=0,001$). Тугоухость была выявлена в одном случае в группе НР, родившихся от мало пью-

щих матерей. Тест не был пройден в 1,98, 5,33 и 9,09 % случаев в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Таблица 6.9 – Сравнительная характеристика проведения неонатального скрининга, аудиотеста вакцинаций новорождённым в условиях родильного дома

Показатель		Новорожденные						p по критериям Z и χ^2		
		контроль- ной группы (n= 101)		родившиеся от мало пью- щих матерей (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих матерей (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Аудиотест (слух)	Пройден, норма	99	98,02*	70	93,33*	30	90,91	p(Z)<α_3	p> α_3	p> α_3
	Тугоухос- ть	0	0	1	1,33	0	0	□	□	□
	Не прой- ден	2	1,98	4	5,33	3	9,09	□	□	□
Вакцина- ция	Проведен а	99	98,02*	65	86,67*	30	90,91	p(Z)<α_3	p> α_3	p> α_3
	Не прове- дена	2	1,98	5	6,67	3	9,09	□	□	□
Неона- тальный скрининг (ФКУ, ВГ, АГ, ГАО, МВ)	Проведён	99	98,02*	65	86,67*	31	93,93	p(Z)<α_3	p> α_3	p> α_3
	Не про- ведён	2	1,98	5	6,67	2	6,06	□	□	□
Перевод в отделение новорождённых для дальнейшего обследо- вания и лечения		0	0	3	4,00	3	9,09	□	□	□
p> α_3 – различия статистически незначимые; *p ₁₋₂ < α_3 – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; □ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.										

Вакцинация и неонатальный скрининг достоверно реже были проведены в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей ($p_{1-2}=0,01$; $p_{1-2}=0,01$). Для дальнейшего обследования и лечения в отделение новорождённых были переведены по три НР из групп пьющих женщин, что составило 4,00 и 9,09 % соответственно (см. таблицу 6.9).

6.2 Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов и компонентов антиоксидантной защиты у новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

В последние годы особенно возрос интерес к роли системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ), поскольку дисбаланс этой системы приводит к развитию окислительного стресса (ОС), который сопровождается снижением резистентности организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, что является одним из важнейших триггеров так называемой свободнорадикальной патологии (Меньщикова Е.Б., 2008; Chandra A., Surti N., 2009; Марянян А.Ю., Колесникова Л.И., 2013).

Как показали многочисленные исследования, этиловый спирт и его метаболиты (особенно, ацетальдегид) даже в небольших дозах прямо или опосредованно, через нарушение биохимических механизмов матери, приводят к врождённым порокам развития (ВПР) будущего ребенка, вплоть до формирования в будущем фетального алкогольного синдрома (Малахова Ж.Л., Шилко В.И., 2012; Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012; Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., 2014).

Все обследуемые новорождённые (НР) были разделены на три группы:

1 группа – 66 НР, родившихся от женщин, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа – 53 НР, родившихся от мало пьющих женщин, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа – 21 новорождённый, родившийся от умеренно пьющих женщин, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до $\leq 3\ 850$ мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Для исследования системы ПОЛ–АОЗ использовали пуповинную кровь НР, взятую со стабилизатором сразу после перерезки пуповины. Так же, как и у беременных, активность ПОЛ у НР оценивалась по содержанию продуктов ПОЛ-дие-

новых конъюгатов (ДК), ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; малонового диальдегида (МДА)), кетодиенов и сопряжённых триенов в сыворотке крови. Одновременно проводилась оценка общей антиокислительной защиты (АОЗ) по уровню антиокислительной активности (АОА) крови и содержанию в ней ретинола, α -токоферола, глутатиона и дисульфидных групп.

Как показали исследования, ненасыщенность липидов крови, определяемых по концентрации показателя **двойные связи (Дв.св)** (Колесникова Л.И., Вдасов Б.Я. и др., 2014), во 2-й и 3-й группах статистически не различаются ($p > 0,05$), но уже на первом этапе липопероксидации показатель **диеновые конъюгаты** исследуемых групп на 24,4% достоверно превышает аналогичный показатель контроля ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,0005$). При сравнении с показателями группы контроля отмечаются также статистически значимые различия в группах НР от пьющих женщин для параметров **кетодиены-сопряженные триены (КД -СТ)**, ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,008$). ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой) дают значимые различия при межгрупповом сравнении и сравнении группы контроля с 3-й группой ($p_{1-3}=0,0003$; $p_{2-3}=0,002$).

На фоне активации липопероксидации жирных кислот плазмы крови НР исследуемых групп, особенно у НР 2-й и 3-й групп, по сравнению с контролем отмечается достоверное снижение активности подсистемы АОЗ. Об этом в группах пьющих женщин красноречиво свидетельствует снижение концентрации таких ключевых параметров антиоксидантной защиты плазмы, как общая антиокислительная активность (АОА) и α -токоферол, а в эритроцитах – ингибирование активности супероксиддисмутазы и падение содержания восстановленного глутатиона. Статистически значимые различия по АОА были получены при сравнении показателей 1-й со 2-й и с 3-й группами ($p_{1-3}=0,04$; $p_{1-3}=0,02$); по СОД – при сравнении показателей 1-й группы со 2-й и 3-й ($p_{1-2}=0,000001$; $p_{1-3}=0,008$); по восстановленному глутатиону (GSH) – при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p_{1-2}=0,0007$). По ретинолу, окисленному глутатиону (GSSG) статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$) (таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Содержание компонентов ПОЛ-АОЗ и системы глутатиона в сыворотке пу-

повинной крови новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших алкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах

Показатели	Новорожденные			р по крите- риям Т, F
	контрольной группы (1) (n= 66)	родившиеся от мало пьющих ма- терей (2) (n= 53)	родившиеся от умеренно пьющих матерей (3) (n= 21)	
Кровь взята из пуповины				
M±σ	M±σ	M±σ		
Двойные связи, усл. ед.	2,53±0,74	2,59±0,76	2,84±0,74	↔
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,39±0,39**	1,76±0,69*	1,83±0,68*	p(T) _{1-2, 1-3} p (F) _{1-2, 1-3}
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	0,76±0,41**	0,75±0,27*	0,74±0,24*	p (F) _{1-2, 1-3}
ТБК-АП, мкмоль/л	1,33±0,34*	1,34±0,36*	1,30±0,61**	p (F) _{1-3, 2-3}
Общая антиокисли- тельная активность, усл. ед.	9,36±2,85**	8,34±2,42*	8,07±1,75*	p(T) ₁₋₂ p (F) ₁₋₃
α-токоферол, мкмоль/л	7,16±1,82**	6,29±1,53*	6,20±1,35*	p(T) _{1-2, 1-3}
Ретинол, мкмоль/л	0,41±0,10	0,43±0,11	0,42±0,10	↔
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,74±0,08**	1,64±0,14*	1,69±0,13*	p(T) ₁₋₂ p (F) _{1-2, 1-3}
Глутатион восстановленный GSH, ммоль/л	2,26±0,40*	2,04±0,28*	2,15±0,29	p(T) ₁₋₂ p (F) ₁₋₂
Глутатион окислен- ный GSSG, ммоль/л	2,00±0,39	2,02±0,41	1,88±0,33	↔
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/л	870,58±177,77**	675,13±275,42*	759,05±347,95*	p(T) ₁₋₂ p (F) _{1-2, 1-3}
Глутатион-S-трансфе- раза ГТ, мкмоль/мин/л	1272,303±276,54**	1115,96±387,42*	1110,95±401,89*	p(T) _{1-2, 1-3} p (F) _{1-2, 1-3}
Глутатионпероксидаза ГПО, мкмоль/ мин/л	283,39±64,56**	246,76±59,42*	263,38±59,24*	p(T) _{1-2, 1-3}

■ p₁₋₂< α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп;
*p₁₋₃< α₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 3-й групп;
♦ p₂₋₃< α₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.

Анализируя соотношение величин показателей липопероксидации и факторов АОЗ у НР, матери которых в анамнезе имели факты употребления слабых алкогольных напитков в малых и умеренных дозах, следует заключить, что наблюдаемое соотношение свидетельствует о наличии окислительного стресса,

которое сходно с тем, которое наблюдалось у матерей этих НР. Однако течение окислительного стресса у НР менее выражено, поскольку у них не отмечается выраженного изменения концентрации ТБК-АП, с которыми связаны тяжелые проявления эндогенной интоксикации вследствие взаимодействия карбонильных групп (альдегидных и кетонных) со многими компонентами клетки.

Далее была проанализирована роль α -токоферола, уровень которого может критическим образом влиять на дальнейшее развитие организма человека. Так, достоверно установлено (Lodge J.K., 2008; Niki E., 2009 Rimbach G., Moehring J. et al., 2010), что α -токоферол выполняет в клетках важные сигнальные функции. В частности, используя технологию генных чипов, удалось *in vivo* установить его роль в формировании крестмас-фактора (антигемофильный глобулин В) и 5α -стероидредуктазы 1-го типа, которая катализирует превращение тестостерона в 5α -дигидротестостерон. Показано, что через геномные механизмы α -токоферол активирует γ -глутаминил-цистеинил синтетазу, что приводит к регуляции биосинтеза восстановленного глутатиона, т.е. в этом случае α -токоферол оказывает опосредованный эффект на систему антиоксидантной защиты. Получены также интересные данные, согласно которым α -токоферол может определять генетический полиморфизм и участвовать в процессах воспаления. Как показано в таблице 6.10, концентрация данного показателя статистически значимо снижается у НР, родившихся от пьющих матерей, особенно умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,03$). Также следует добавить, что через систему протеинкиназы С токоферолы регулируют развитие и окончательное формирование периферического отдела зрительного анализатора (Yamaoka S., Kim H.S. et al., 2008; Kaya N.E., 2009).

Глутатионредуктаза (ГР) в норме у НР составляет 849–893 мкмоль/мин/л. По результатам исследования получено, что в 1-й группе НР этот показатель составил $870,58 \pm 177,77$ мкмоль/мин/л; во 2-й группе – $675,13 \pm 275,42$ и в 3-й – $759,05 \pm 347,95$ мкмоль/мин/л. Выявлено, что у НР исследуемых групп значение ГР было достоверно снижено, особенно в группе НР, матери которых употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах, и имел статистические различия

при сравнении с контрольной группой ($p_{1-2}=0,000008$; $p_{1-3}=0,00004$) (см. таблицу 6.10).

Глутатион-S-трансфераза (ГТ) в норме у НР составляет 1 238–1 306 мкмоль/мин/л. В 1-й группе этот показатель составил $1\,272,303 \pm 276,54$, во 2-й – $1\,115,96 \pm 387,42$ и в 3-й – $1\,110,95 \pm 401,89$ мкмоль/мин/л. Отмечено достоверное снижение значения и этого показателя в группах НР, матери, которых употребляли алкоголь в пренатальном периоде, особенно в группе умеренно пьющих. Причём получены статистически значимые различия при сравнении показателей как 1-й, так и 2-й групп с показателями группы контроля ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,04$).

Глутатионпероксидаза (ГПО) в норме у НР составляет 275–291 мкмоль/мин/л. Данный показатель составил в 1-й группе $283,39 \pm 64,56$, во 2-й – $246,76 \pm 59,42$ и в 3-й – $263,38 \pm 59,24$ мкмоль/мин/л. Как видно из полученных результатов, достоверное снижение ГПО отмечается в группе НР, матери которых употребляли слабые алкогольные напитки во время беременности. ГПО особенно ниже оказалась в группе новорождённых, матери которых употребляли алкоголь во время беременности в умеренных дозах, что доказано статистически ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,03$) (см. таблицу 6.10).

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, потребленных женщиной во время беременности, может вызывать серьезные метаболические сдвиги в организме НР, в частности, приводя к дисбалансу окислительно-восстановительного обмена, выражаемого нарушением функционирования системы ПОЛ-АОЗ. В свете современных литературных и собственных данных можно полагать, что в дисбалансе системы ПОЛ-АОЗ у таких НР важную роль играет дефицит витамина Е, который можно устранить соответствующей диетой матери и/или назначением ей препаратов α -токоферола во время беременности.

Интересно отметить, что у женщин, употребивших даже однократно небольшое количество слабых алкогольных напитков во время беременности (мало пьющие женщины), по сравнению с непьющими беременными, отмечается нарушение баланса в системе ПОЛ-АОЗ, которое характеризуется активацией подси-

системы ПОЛ с повышением содержания активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (таблица 6.11). Так, у женщин основной группы установлено статистически значимое на 42,6 % повышение концентрации ТБК-АП по сравнению с аналогичным показателем в контроле, что свидетельствует о существенном вкладе высокореактивных карбонильных продуктов липопероксидации в синдром эндогенной интоксикации (Селезнёва С.А., 2004). Повышение уровня ТБК-АП происходит на фоне снижения величины общей (АОА), ретинола и активности СОД, что можно квалифицировать как развитие окислительного стресса (Колесникова Л.И., Осипова Е.В. и др., 2011; Franco R., Cidlowski J. A., 2009).

Наблюдается также дисрегуляция в системе глутатиона: концентрация GSH в эритроцитах снижается, а содержание GSSG возрастает, что хорошо согласуется со снижением в этой ситуации активности ГР на 21,3 % ($p < 0,05$). Действительно, снижение активности ГР у женщин, потреблявших алкогольные напитки, в свою очередь, свидетельствует о торможении основной функции фермента – восстановления GSSG в GSH. Уменьшение концентрации восстановленной формы трипептида неблагоприятно сказывается не только на системе АОЗ, но и на многочисленных других функциях GSH; в частности, он поддерживает в восстановленном состоянии эндогенные антиоксиданты, регулирует цикл оксида азота, участвует в биосинтезе и репарации ДНК, синтезе белков и простагландинов; является ключевым фактором так называемого λ -глутамильного цикла транспорта аминокислот в клетки и др. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009).

Таблица 6.11 – Состояние системы «липопероксидация–антиоксидантная защита» новорожденных и женщин, употреблявших алкоголь в период беременности в малых дозах

Показатели ПОЛ и АОЗ	Контрольная группа непьющих женщин во время беременности (1) (n=93)	Группа мало пьющих женщин во время беременности (2) (n=75)	Контрольная группа НР, родившихся от непьющих женщин (1) (n=66)	Группа НР, родившихся от мало пьющих женщин (2) (n=53)
	Кровь взята в 30–32 недели беременности		Пуповинная кровь	
	М±σ	М±σ	М±σ	М±σ
Двойные связи, усл. ед.	3,09±1,04	2,86±0,92	2,53±0,74	2,59±0,76
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	2,18±0,82*	1,90±0,84*	1,39±0,39[■]	1,67±0,69[■]
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	0,87±0,41	0,82±0,42	0,76±0,41	0,75±0,27
ТБК-АП, мкмоль/л	0,94±0,46*	1,34±0,75*	1,33±0,34	1,34±0,36
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	11,15±3,50*	9,53±4,15*	9,36±2,85[■]	8,34±2,42[■]
α-токоферол, мкмоль/л	6,80±2,28	6,37±2,58	7,16±1,82[■]	6,29±1,53[■]
Ретинол, мкмоль/л	0,79±0,28*	0,61±0,22*	0,41±0,10	0,43±0,11
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,69±0,15*	1,63±0,19*	1,74±0,08[■]	1,64±0,14[■]
Глутатион восстановленный (GSH), ммоль/л	2,13±0,34*	2,00±0,31*	2,26±0,40[■]	2,04±0,28[■]
Глутатион окисленный (GSSG), ммоль/л	1,82±0,37*	1,97±0,45*	2,00±0,39	2,02±0,41
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/л	963,83±380,11*	758,49±382,85*	870,58±177,77[■]	675,13±275,42[■]
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/л	843,22±250,85*	1230,67±695,36*	1272,303±276,54[■]	1115,96±387,42[■]
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин/л	282,14±80,19	267,93±82,04	283,39±64,56[■]	246,76±59,42[■]
*p<0,05 значимые различия при сравнении показателей мало пьющих с соответствующим контролем.				
[■] p<0,05 значимые различия при сравнении показателей НР, родившихся от мало пьющих с соответствующим контролем.				

Немаловажную роль играет GSH и в обезвреживании ксенобиотиков, которое, вероятно, увеличивается у женщин основной группы, о чем свидетельствует

выявленный факт компенсаторного повышения активности ГТ ($p < 0,05$) (см. таблицу 6.11), участвующей во второй фазе детоксикации с потреблением GSH (Oakley A., 2011). Эти данные, таким образом, могут быть косвенным подтверждением повышения степени эндогенной интоксикации у женщин, потреблявших алкоголь во время беременности, своеобразным импринтингом воздействия этилового спирта в отдаленные сроки гестации.

Рассмотрение интенсивности липопероксидации НР от матерей, которые употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности, говорит об активации ПОЛ, поскольку выявлено статистически значимое увеличение на 20,1 % содержания ДК в плазме пуповинной крови по сравнению с этим показателем у новорожденных контрольной группы ($p < 0,05$). Что касается показателей подсистемы АОЗ, то у НР основной группы отмечается снижение уровня АОА, α -токоферола, активности СОД относительно контроля ($p < 0,05$). Другими словами, сочетание изменения этих параметров у НР основной группы отвечает критериям развития окислительного стресса (ОС).

Состояние ОС у НР основной группы усугубляется и падением концентрации GSH в эритроцитах, которое может быть связано с наблюдаемым снижением активности ГР ($p < 0,05$). Значительное снижение содержания восстановленного глутатиона (на 9,7 %; $p < 0,05$) у этой группы, по-видимому, имеет критический характер, поскольку это сопровождается уменьшением активности не только ГР, но и других глутатионзависимых ферментов – ГТ и ГПО ($p < 0,05$) (см. таблицу 6.11). В целом снижение концентрации GSH и активности ферментов, участвующих в его метаболизме, у основной группы НР оказывает негативный эффект на ПОЛ-АОЗ и реализацию многочисленных метаболических функций, упомянутых выше.

Таким образом, при употреблении малых количеств (не более 2 доз) спиртных напитков за все время беременности в конце гестации отмечается дисрегуляция процессов ПОЛ-АОЗ и тесно связанной с ними системы глутатиона как беременных женщин, так и их НР, которую можно рассматривать как негативный метаболический феномен, потенциально влияющий на реализацию

программы развития человека. Это позволяет ещё раз утверждать, что употребление хоть и незначительного количества алкоголя приводит к существенному дисбалансу ключевых метаболических систем даже в отдалённые сроки как при беременности, так и у потомства.

6.3 Исследование содержания биоэлементов у новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах

Анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что было проведено мало исследований, которые определяли бы состояние биоэлементного статуса НР, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах.

В исследовании проводился анализ содержания макро- (Ca, Mg) и микроэлементов (Cu, Fe, Zn) НР, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах, пуповинной крови.

Все обследуемые НР были разделены на две группы: 1-я группа, контрольная (n=60); 2-я группа (n=51) – НР, родившиеся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах.

Магний относится к числу важнейших минеральных веществ, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов. По результатам исследования выявлено, что содержание Mg в пуповинной крови НР, родившихся от пьющих женщин, не выходило за пределы референтных значений, и было несколько выше в основной группе по сравнению с контролем, но статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$). При сравнении концентрации Mg у НР и их матерей выявлено, что в первой, второй половине беременности и в послеродовом периоде концентрация у НР незначимо оставалась высокой по сравнению с показателями их матерей ($p > 0,05$) (таблицы 6.12–6.14).

Таблица 6.12 – Содержание биоэлементов в сыворотке крови у беременных исследуемых групп в первой половине беременности и их новорождённых

Микроэлемент	Рекомендуемая норма для матери и НР	Женщины контрольной группы и их НР		Пьющие женщины и их НР		р по критериям Т, F		
		Кровь взята во второй половине беременности (21-40 недель) и из пуповины НР						
		n	M±σ	n	M±σ			
<i>Mg (ммоль/л) мать</i>	<i>0,78–1,00</i>	19	0,75±0,19	36	0,70±0,21	p>0,05		
Mg (ммоль/л) НР	0,5–0,9	60	0,78±0,14	51	0,80±0,15	p>0,05		
<i>Ca (ммоль/л) мать</i>	<i>2,00–2,60</i>	19	2,35±0,19	36	2,36±0,28	p>0,05		
Ca (ммоль/л) НР	2,25–2,45	60	2,57±0,22	51	2,71±0,22	p>0,05		
<i>Cu (мкмоль/л) мать</i>	<i>11,00–25,00</i>	19	15,44±6,27	36	14,66±6,21[□]	p(F)		
Cu (мкмоль/л) НР	3,14–10,99	60	8,35±2,86[■]	51	7,11±1,64^{■□}	p(T), p(F)		
<i>Fe (мкмоль/л) мать</i>	<i>8,8–27,00</i>	19	18,25±7,08	36	17,50±8,05[□]	p>0,05		
Fe (мкмоль/л) НР	17,9–44,75	60	18,08±6,86[■]	51	15,63±4,53^{■□}	p(T), p(F)		
<i>Zn (мкмоль/л)мать</i>	<i>7,00–23,00</i>	19	18,02±3,13	36	17,62±3,76[□]	p>0,05		
Zn (мкмоль/л) НР	10,07–22,9	60	14,48±4,56[■]	51	13,86±3,04^{■□}	p(F)		

■p<0,05 – статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп женщин и их новорождённых;

□p<0,05 – статистически значимые различия между показателями основной группы матери и основной группы НР.

Таблица 6.14 – Содержание биоэлементов в сыворотке крови женщин исследуемых групп в послеродовом периоде и их новорождённых

Микроэлементы	Рекомендуемая норма для матери и НР	Женщины контрольной группы и их НР		Пьющие женщины и их НР		р по критериям Т, F		
		Кровь взята в послеродовом периоде (3–4-е сутки после родов) и из пуповины НР						
		n	M±σ	n	M±σ			
Mg (ммоль/л) мать	0,78–1,00	62	0,75±0,13 [■]	68	0,79±0,20 [■]	p(F)		
Mg (ммоль/л) НР	0,5–0,9	60	0,78±0,14	51	0,80±0,15	p>0,05		
Ca (ммоль/л) мать	2,00–2,60	62	2,31±0,29 [■]	68	2,43±0,35 [■]	p(T)		
Ca (ммоль/л) НР	2,25–2,45	60	2,57±0,22	51	2,71±0,22	p>0,05		
Cu (мкмоль/л) мать	11,00–25,00	62	12,32±3,41 [■]	68	13,85±4,86 ^{■□}	p(T), p(F)		
Cu (мкмоль/л) НР	3,14–10,99	60	8,35±2,86 [■]	51	7,11±1,64 ^{■□}	p(T), p(F)		
Fe (мкмоль/л) мать	8,8–27,00	62	11,17±4,13 [■]	68	13,89±5,55 ^{■□}	p(T), p(F)		
Fe (мкмоль/л) НР	17,9–44,75	60	18,08±6,86 [■]	51	15,63±4,53 ^{■□}	p(T), p(F)		
Zn (мкмоль/л) мать	7,00–23,00	62	15,93±4,72	68	16,23±5,14 [□]	p(F)		
Zn (мкмоль/л) НР	10,07–22,9	60	14,48±4,56 [■]	51	13,86±3,04 ^{■□}	p(F)		
■p<0,05 – статистически значимые различия между показателями основной и контрольной групп женщин и их новорождённых;								
□p<0,05 – статистически значимые различия между показателями основной группы матери и основной группы НР.								

Кальций – один из основных макроэлементов, который необходим для нормального развития опорно-двигательного аппарата будущего ребёнка. Выявлено, что значение Ca у новорожденных в пуповинной крови несколько превышало норму, особенно у НР пьющих женщин, но статистических различий не было выявлено (p>0,05). При сравнении концентрации Ca у НР и их матерей выявлено, что в первой, второй половинах беременности и в послеродовом периоде концентрация Ca у НР также оставалась высокой по сравнению с показателями их матерей, но статистически была незначима (p>0,05) (см. таблицы 6.12–6.14).

Медь является жизненно необходимым микроэлементом. По результатам исследования получено, что содержание меди в пуповинной крови НР было статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с показателями контрольной группы (p=0,02). При сопоставлении показателей НР с данными матерей в первой, во второй половинах беременности и в послеродовом периоде выявлено, что примерно в 2 раза значение меди уменьшалось у НР во всех

группах, но достоверно ниже оно оказалось в основной группе НР, родившихся от пьющих матерей по сравнению с показателями самих матерей ($p=0,02$; $p=0,01$; $p=0,03$) (см. таблицы 6.12– 6.14).

Железо является важнейшим микроэлементом, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма; обеспечивает обратимое связывание кислорода эритроцитами и его транспорт во все органы и ткани организма. По результатам исследования содержание Fe в пуповинной крови было достоверно ниже у НР, родившихся от пьющих женщин ($p=0,0001$). Причём при сравнении показателей матерей в первой, во второй половине беременности и в послеродовом периоде выявлено, что у НР основной группы содержание Fe достоверно снизилось по сравнению с показателями их матерей ($p=0,0004$; $p=0,002$; $p=0,0001$). Необходимо отметить, что концентрация Fe была не только достоверно ниже по сравнению с контролем, но также значительно ниже рекомендуемых норм (см. таблицы 6.12– 6.14).

Цинк необходим для образования эритроцитов и других форменных элементов крови, способен корректировать адаптационные механизмы при гипоксемических состояниях, увеличивать ёмкостные и транспортные способности гемоглобина по отношению к кислороду. Наряду с противоокислительным действием цинк уменьшает неспецифическую проницаемость мембран клеток, являясь их протектором, и участвует в предотвращении фиброза. Цинк также обладает антиоксидантными свойствами, улучшает действие других антиоксидантов.

Отмечено, что у НР всех групп значение Zn было в пределах референтных значений, но при сравнении показателей групп достоверно ниже концентрация Zn оказалось в группе НР, родившихся от пьющих матерей ($p_{1-2}=0,003$). Причём при сопоставлении показателей матерей всех групп и их НР было установлено, что содержание Zn в сыворотке крови у НР основной группы достоверно снижалось по сравнению с показателями их матерей в первой, во второй половинах беременности и в послеродовом периоде ($p=0,001$; $p=0,02$; $p=0,001$) (см. таблицы 6.12–6.14).

Таким образом, можно сделать вывод, что употребление слабоалкогольных напитков женщинами в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах приводит к значимому снижению уровня сывороточного Fe, Zn и Cu в пуповинной крови НР, причём их содержание значимо отличается от показателей матерей в первой, во второй половинах беременности и в послеродовом периоде.

6.4 Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности в малых и умеренных дозах

На протяжении первого года жизни под наблюдением находились 209 детей:

1 группа – 101 ребёнок; дети рождены от матерей, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа – 75 детей; рождены от мало пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа – 33 ребёнка; родились от умеренно пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до ≤ 3850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Все дети исследуемых групп были осмотрены неврологом в 6 и 12 месяцев. По результатам осмотра невролога поражение ЦНС в 6 месяцев было выявлено у 2 (2,97 %) детей контрольной группы, 9 (12, %) – 2-й и у 7 (21,21 %) – 3-й групп. В 12 месяцев поражение ЦНС было диагностировано у 13 (12,87 %) детей, родившихся от непьющих матерей, 35 (46,67 %) – от мало пьющих и 22 (66,67 %) – от умеренно пьющих матерей. Как видно из таблицы 6.15, поражение ЦНС в 12 месяцев достоверно чаще встречалось у детей, родившихся от пьющих матерей, особенно от умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$).

Таблица 6.15 – Сравнительная характеристика неврологических синдромов в исследуемых группах в течение первого года жизни

Неврологический синдром	Новорожденные						р по критериям Z и χ^2		
	Контрольной группы (n= 101)		родившиеся от мало пьющих женщин (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих женщин (n= 33)				
	n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
Поражения ЦНС в 6 месяцев	3	2,97	9	12,00	7	21,21	☐	☐	p>α ₃
Поражения ЦНС в 12 месяцев	13	12,87^{■*}	35	46,67[■]	22	66,67[*]	p(χ²)<α₃	p(χ²)<α₃ p(Z)<α₃	p>α ₃
p>α ₃ – различия статистически незначимые; ■p ₁₋₂ < α ₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; *p ₁₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп; ☐ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.									

Установлено, что чаще встречалась следующая неврологическая патология: врождённый порок развития центральной нервной системы (ВПР ЦНС) (Q 00 – Q 07), судорожный синдром (R 56.8), задержка темпов моторного развития (ЗТМР) (R 62.0), задержка развития речи, множественные стигмы дизэмбриогенеза (МСДЭ), алкогольная эмбриопатия.

При анализе неврологической патологии у детей исследуемых групп в 6 месяцев жизни выявлено, что **ВПР ЦНС** (ретроцеребральная киста головного мозга, гипоплазия червя мозжечка, гидроцефалия, микроцефалия) встречался у 0,99 % детей контрольной группы; 2,67 % детей 2-й и 3,09 % – детей 3-й групп.

Судорожный синдром в единичных случаях был диагностирован только во 2-й и 3-й группах: 1,33 и 3,09 % соответственно.

ЗТМР в двух случаях был зарегистрирован в группе контроля, в шести случаях – в группе детей, рождённых от мало пьющих женщин, и в одном случае – в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей: 1,98; 8,00 и 9,09 % соответственно.

В 6 месяцев ни в одном случае не была диагностирована **задержка развития речи** у детей, так как в этом возрасте речь не оценивается.

МСДЭ (эпикант, широкий лоб, широкая переносица, аномальное расположение ушных раковин, короткие глазные щели) и **алкогольная эмбриопатия**

были выявлены только у одного ребёнка в группе умеренно пьющих женщин, что составило 3,03 %.

При анализе этих же показателей у детей в 12 месяцев жизни было отмечено, что **ВПР ЦНС, МСДЭ и алкогольная эмбриопатия** встречались с такой же частотой, что и в 6 месяцев.

Судорожный синдром у детей в возрасте 12 месяцев встречался чаще по сравнению с детьми в 6 месяцев. У детей в 12 месяцев **ЗТМР** стало несколько чаще встречаться по сравнению с данными у детей в 6 месяцев, что составило 4,95 % в группе контроля, 10,67 % – во 2-й группе и 12,12 % – в 3-й. При анализе речевого развития у детей первого года жизни **задержка развития речи** выявлена более чем у каждого третьего ребёнка, рождённого от пьющей матери. Так, в группе детей, рождённых от мало пьющих женщин, этот показатель составил 30,67 %; в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, задержка речевого развития диагностирована в 39,39 % случаев.

Таким образом, по результатам авторского исследования получено, что поражение ЦНС в 12 месяцев достоверно чаще встречалось у детей, родившихся от пьющих матерей, причём статистически значимо чаще патология со стороны ЦНС встречалась у детей, родившихся от умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$).

При анализе антропометрических показателей у детей исследуемых групп в возрасте 6 и 12 месяцев было получено, что в группе мало и умеренно пьющих женщин **вес** (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,001$) и **рост** (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,008$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,007$) детей были достоверно ниже, чем в группе контроля, а также **окружность головы** в 6 и 12 месяцев (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,007$) была достоверно меньше в группе детей, рождённых от мало и умеренно пьющих женщин по сравнению с контролем. Отмечено, что **большой родничок** раньше времени уменьшался и закрывался у детей, рождённых от мало и умеренно пьющих женщин, нежели у детей, которые родились от непьющих матерей (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,04$; $p_{1-3}=0,00002$; в 12 месяцев:

$p_{1-3}=0,00002$), причём у детей, рождённых от умеренно пьющих матерей большой родничок достоверно раньше в 12 месяцев закрывался у детей, рождённых от мало пьющих женщин ($p_{2-3}=0,00004$) (см. таблицу 6.16).

Таким образом, по результатам анализа выявлено, что дети, рождённые от мало и умеренно пьющих матерей как в 6, так и в 12 месяцев, имели достоверно меньшую прибавку весоростовых показателей, чем дети контрольной группы; у них же достоверно раньше закрывался большой родничок по сравнению с группой контроля. Сравнивая окружность головы детей, рождённых от умеренно пьющих женщин с детьми контрольной группы, в 6 и 12 месяцев, установлено, что у первых окружность головы была значительно меньше, чем у детей группы контроля.

Таблица 6.16 – Сравнительная характеристика антропометрических данных в исследуемых группах в течение первого года жизни

Антропометрический показатель		Новорожденные			Р по Т- и F-критериям
		контрольной группы (n= 101)	родившиеся от мало пьющих женщин (n= 75)	родившиеся от умеренно пьющих женщин (n= 33)	
		M±σ	M±σ	M±σ	
6 месяцев	Масса тела, г	77506,79±502,53[■]*	6946,36±490,17[■]	6818,71±553,10[*]	p(T)1-2, 1-3
	Рост, см	70,24±1,08^{■*}	67,83±1,14[■]	67,55±1,55[*]	p(T)1-2, 1-3 p (F)1-3,
	Окружность головы, см	43,69±1,35^{■*}	45,89±42,79[■]	40,71±0,86[*]	p(T)1-3, p (F)1-3, 1,2
	Большой родничок, см	1,58±0,26[■]	1,53±0,20[■]	1,52±0,24	p (F) 1,2
12 месяцев	Масса тела, г	12253,56±870,17^{■*}	10282,99±1164,29[■]	10004,84±994,85[*]	p(T)1-2, 1-3 p (F)1-2,
	Рост, см	81,17±1,97^{■*}	78,10±1,79[■]	77,58±1,97[*]	p(T)1-2, 1-3
	Окружность головы, см	48,83±0,91^{■*}	51,38±45,69[■]	44,52±1,31[*]	p(T)1-3, p (F)1-3, 1-2
	Большой родничок, см	0,84±0,40[*]	0,82±0,39[♦]	0,48±0,35^{*♦}	p(T)1-3, 2-3
[■] p ₁₋₂ <α ₃ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп; [*] p ₂₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп. [♦] p ₂₋₃ < α ₃ – статистически значимые различия между показателями 2-й и 3-й групп.					

При проведении сравнительного анализа врождённых пороков развития и других патологических состояний у детей в 6 и 12 месяцев, рождённых от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах в пренатальном периоде, акцентировали внимание на следующие патологические состояния: ВПС (ДМЖП, ДМПП), ВПМВС (пиелозктазия, удвоение почек, гидронефроз), СДГ (стигмы дисэмбриогенеза), ВПР – синдактилия пальцев, признаки ФАС, ДЦП (детский церебральный паралич), гастрошизис (после хирургической коррекции), ВП (опухоль забрюшинного пространства, опухоль надпочечников), рахит, анемия (таблица 6.17).

Таблица 6.17 – Сравнительная характеристика ВПР и других патологических состояний у детей, рождённых от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах в 6 и 12 месяцев

Показатель		Новорожденные						p		
		контрольной группы (n= 101)		родившиеся от мало пьющих женщин (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих женщин (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
6 месяцев	ВПР (общее количество)	4	3,96*	7	9,33	10	30,30*	☐	☐	p<α ₃
	Рахит	18	17,82	16	21,33	7	21,21	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	Анемия	22	21,78	18	24,00	8	24,24	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
12 месяцев	ВПР (общее количество)	4	3,96*	7	9,33	10	30,30*	☐	☐	p<α ₃
	Рахит	10	9,91	8	10,67	7	21,21	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	Анемия	12	11,88	14	18,67	8	24,24	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃

p>α₃ – различия статистически незначимые;
*p₁₋₃< α₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп;
☐ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.

При анализе вышеуказанных патологических состояний у детей в 6 месяцев было выявлено, что в этом возрасте у детей контрольной группы общее количество ВПР составило 3,96 %, во 2-й группе – 9,33 % и в 3-й – 30,30 %. Причём статистически значимо выше этот показатель был в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин, по сравнению с детьми группы контроля (p₁₋₃=0,001) (см. таблицу 6.17).

ВПС (ДМЖП, ДМПП) был диагностирован у 1,98 % детей контрольной группы, у 5,33 % детей 2-й и у 9,09 % детей – 3-й групп.

ВПМВС (пиелозктазия, удвоение почек, гидронефроз) был зарегистрирован в 1-й группе в 1,98 % случаев, во 2-й группе – в 2,67 % и в 3-й – 6,06 % случаев.

МСДГ (множественные стигмы дисэмбриогенеза): синдактилия пальцев, кожная форма, широкий лоб, широкая переносица, эпикант, аномальное расположение ушных раковин, – был диагностирован в одном случае в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин (3,03 %).

Признаки ФАС (короткая глазная щель, сглаженность губного желобка и тонкая верхняя губа) были выявлены у двух детей, рождённых от умеренно пьющих женщин, что составило 6,06 %.

ДЦП (квадрипарез) был диагностирован у одного ребёнка из группы умеренно пьющих женщин (3,03 %).

Гастрошизис (после хирургической коррекции) в одном случае встречался в группе детей, рождённых от мало пьющих матерей, что составило 1,33 %.

Опухоль забрюшинного пространства (опухоль надпочечников) в одном случае была зарегистрирована в группе детей, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах.

Отмечено, что диагноз **рахит** был выставлен у 17,82 % детей контрольной группы и примерно с одинаковой частотой во 2-й и 3-й группах (21,33 и 21,21 %), т.е. от пьющих матерей.

Анемия была диагностирована в 21,78 % случаев у детей 1-й группы, в 24,00 % случаев в группе детей, рождённых от мало пьющих матерей, и примерно столько же (24,24 %) – в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин. При сравнении с контролем и при межгрупповом сравнении статистически значимых различий по рахиту и анемии не было выявлено ($p > 0,05$).

При анализе вышеуказанных патологических состояний *у детей в возрасте 12 месяцев* выявлено, что частота встречаемости ВПР и других патологических

состояний оставалась такой же, как в возрасте 6 месяцев, (кроме таких патологий, как рахит и анемия).

Как видно из таблицы 6.17, **рахит** был выявлен у 9,91 % детей контрольной группы, у 10,67 % – 2-й и 21,21 % детей – 3-й групп. Отмечено, что данная патология реже встречалась у детей в возрасте 12 месяцев, по сравнению с возрастом 6 месяцев, но статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$).

Анемия была диагностирована в 11,88 % случаев у детей 1-й группы, в 18,67 % случаев в группе детей, рождённых от мало пьющих матерей, и (так же, как у детей в 6 месяцев) в 24,24 % – в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин. При статистическом анализе значимых различий не было выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, по результатам анализа вышеуказанных патологических состояний *у детей в 6 и 12 месяцев* было выявлено, что статистически значимо выше **общее количество ВПР** встречалось в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин, по сравнению с детьми группы контроля.

В возрасте 6 и 12 месяцев оценивались физическое и психомоторное развитие детей исследуемых групп и определяла принадлежность каждого ребёнка к соответствующей группе здоровья (таблица 6.18).

Таблица 6.18 – Сравнительная характеристика физического и психомоторного развития у детей исследуемых групп в возрасте 6 и 12 месяцев

Показатель		Новорожденные						p		
		контроль- ной группы (n= 101)		родившиеся от мало пьющих женщин (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих женщин (n= 33)				
		n	%	n	%	n	%	1-2	1-3	2-3
6 месяцев	Физическое развитие (ФР):									
	среднее	88	87,12	61	81,33	26	78,79	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	ниже среднего	6	5,94	9	12,00	6	18,18	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	выше среднего	7	6.93	5	6.67	1	3.03	α	α	α

Продолжение таблицы 6.18

Показатель		Новорожденные						p		
		контрольной группы (n= 101)		ро- дившиеся от мало пьющих женщин (n= 75)		родившиеся от умеренно пьющих женщин (n= 33)				
				n	%	n	%	n	%	1-2
6 месяцев	Нарушение психо- моторного разви- тия (НПР):									
	соответствует возрасту	95	94,06*	66	88,00	25	75,76*	p>α ₃	p<α ₃	p>α ₃
	ЗТМР	6	5,94*	9	12,00	8	24,24 *	p>α ₃	p<α ₃	p>α ₃
	Группа здоровья:									
	I группа – здо- ровые	35	34,65	15	20,00	6	18,18	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	II группа – дети с функциональными нарушениями	63	62,38	57	76,00	23	69,69	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	III группа – дети с хроническими заболеваниями (пороки, аномалии и др.)	3	2,97	3	4,00	3	9,09	□	□	□
	IV – группа (дети- инвалиды, ДЦП)	0	0	0	0	1	3,03	□	□	□
12 месяцев	ФР:									
	среднее	85	84,16	59	78,67	24	72,73	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	ниже среднего	8	7,92	11	14,67	8	24,24	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	выше среднего	8	7,92	5	6,67	1	3,03	□	□	□
	НПР:									
	соответствует возрасту	95	94,06*	66	88,00	25	75,76*	p>α ₃	P(χ ²)<α ₃	p>α ₃
	ЗТМР	6	5,94*	9	12,00	8	24,24 *	p>α ₃	P(χ ²)<α ₃	p>α ₃
	Группа здоровья:									
	I группа – здоровые	32	31,68	13	17,33	5	15,15	p>α ₃	□	□
	II группа – дети с функциональными нарушениями	66	65,34	58	77,33	23	69,69	p>α ₃	p>α ₃	p>α ₃
	III группа – дети с хр.заболеваниями (пороки, аномалии и др.)	3	2,97	4	5,33	4	12,12	□	□	□
	IV группа (дети- инвалиды, ДЦП)	0	0	0	0	1	3,03	□	□	□

p>α₃ – различия статистически незначимые;
*p₁₋₃< α₃ – статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп;
□ – статистический анализ не проводился с учётом малой численности.

Физическое развитие оценивали как среднее, ниже и выше среднего. При анализе результатов, полученных данных *в 6 месяцев*, отмечено, что физическое развитие было среднее у 88 (87,12 %) детей контрольной группы, у 61 (81,33 %) 2-й и у 26 (78,79 %) – 3-й групп. Ниже среднего оно было в 5,94 % случаев у детей 1-й группы, в 12,00 % детей 2-й и в 18,18 % случаев – у детей 3-й группы. Выше среднего физическое развитие зарегистрировано у 7 (6,93%) детей контрольной группы, у 5 (6,67%) детей, рождённых от мало пьющих матерей, и одного ребёнка (3,03%), рождённого от умеренно пьющей женщины. Статистически значимых различий при сравнении значений по физическому развитию в 6 месяцев не было выявлено ($p>0,05$) (см. таблицу 6.18).

Нарушение психомоторного развития (соответствует ли возрасту и имеется ли задержка темпов моторного развития). Было выявлено, что психомоторное развитие соответствует возрасту у 95 (94,06 %) детей контрольной группы, 66 (88,00 %) детей 2-й и 25 (75,76 %) детей 3-й групп. Причём статистически значимо ниже этот показатель оказался в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей ($p_{1-3}=0,018$). ЗТМР было диагностировано в 5,94 % случаев у детей контрольной группы, в 12,00 % у детей 2-й и в 24,24 % – у детей 3-й групп. Показано, что у детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, в возрасте 6 месяцев достоверно чаще регистрировалась ЗТМР, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,023$) (см. таблицу 6.18).

Как известно, выделяют 4 группы здоровья детей: в I группу входят здоровые дети, во II – дети с функциональными нарушениями, в III – дети с хроническими заболеваниями (пороки, аномалии и др.) и в IV – дети-инвалиды, ДЦП.

По результатам исследования получено, что в I группу здоровья входили 35 (34,65 %) детей контрольной группы, 15 (20,00 %) детей – 2-й и 6 (18,18 %) детей – 3-й групп. Во II группу здоровья были отнесены 63 ребёнка (62,38 %) контрольной группы, 57 (76,00 %) детей, рождённых от мало пьющих матерей, и 23 (69,69 %) ребёнка, рождённые от умеренно пьющих женщин. Как было сказано выше, в III группу вошли дети с врождёнными пороками и различными аномалиями развития, а именно: по 3 ребёнка из 1-й, 2-й и 3-й групп, что

составило 2,97; 4,00 и 9,09 %. В IV группу здоровья был отнесён один ребёнок с ДЦП, который родился от умеренно пьющей матери.

При анализе результатов полученных данных **в 12 месяцев физическое развитие** оценивали так же, как в 6 месяцев. Физическое развитие было среднее у 85 (84,16 %) детей контрольной группы, у 59 (78,67 %) детей 2-й и у 24 (72,73 %) – 3-й групп. Ниже среднего оно было в 7,92 % случаев у детей 1-й группы, в 14,67 % – у детей 2-й и в 24,24 % случаев – у детей 3-й групп. Выше среднего физическое развитие примерно было такое же, как в 6 месяцев, и зарегистрировано у 8 (7,92 %) детей контрольной группы, у 5 (6,67 %) детей, рождённых от мало пьющих матерей, и одного ребёнка (3,03 %), рождённого от умеренно пьющей женщины. Статистически значимых различий при сравнении значений по физическому развитию в 12 месяцев не получено ($p > 0,05$) (см. таблицу 6.18).

При оценке **психомоторного развития** у детей в первом году жизни выявлено, что психомоторное развитие статистически значимо ниже было в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей ($p_{1-3}=0,018$); у этих же детей достоверно чаще регистрировалась ЗТМР, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,023$) (см. таблицу 6.18).

При отнесении детей к группе здоровья в возрасте одного года были получены следующие результаты: в I группу здоровья входили 32 (31,68 %) ребёнка контрольной группы; 13 (17,33 %) детей 2-й и 5 (15,15 %) – 3-й групп; ко II группе здоровья были отнесены 66 (65,34 %) детей контрольной группы, 58 (77,33 %), рождённых от мало пьющих матерей, и 23 (69,69 %) ребёнка, рождённые от умеренно пьющих женщин; в III группу входили 3 (2,97 %) ребёнка из контрольной группы и по 4 ребёнка из 2-й и 3-й групп, что составило 5,33 и 12,12 %; в IV группу здоровья, как было сказано выше, был отнесён только один ребёнок, рождённый от умеренно пьющей матери, у которого был диагностирован ДЦП (3,03 %) (см. таблицу 6.18).

Таким образом, при анализе физического и психомоторного развития детей исследуемых групп в возрасте 6 и 12 месяцев было выявлено, что психомоторное развитие детей в 6 и 12 месяцев чаще *не* соответствовало возрасту детей, ро-

ждённых от умеренно пьющих матерей. У этих же детей достоверно чаще регистрировалась ЗТМР в 6 и в 12 месяцев по сравнению с детьми группы контроля ($p_{1-3}=0,023$; $p_{1-3}=0,015$).

Клинический случай. Женщина Р. А. В., 1975 года рождения, проживает в Иркутске с мужем и 5 детьми. Семья состоит на учёте как социально неблагополучная и малообеспеченная. Старшие дети: Р. С., девочка, 2006 г. р. и Р. А., мальчик, 2007 г. р. Обучаются в общеобразовательной школе, с программой справляются с трудом, оценки по основным предметам – удовлетворительные (мальчик замечен в воровстве). Третий ребёнок Р. А. – мальчик, 2010 г. р.; не организован, по состоянию здоровья имеет диагноз «задержка речевого развития».

Двое младших детей (Р. А., 2013 г. р. и Р. А., 2014 г. р.) представлены в *клиническом разборе*.

Пример 1. Р. А., 21. 06. 2013 года рождения; родился от IV беременности IV родов. Беременность протекала без особенностей (со слов матери, женщина не состояла на учете в женской консультации, не обследовалась). Во время беременности употребляла спиртные напитки (вино 12°, пиво 5°) в умеренных дозах. В течение всей беременности алкоголь употребляла кратностью 2 раза в месяц по две дозы. Курила 7–8 крепких сигарет в день. В анамнезе в 2001 году был Luis. Проводилось лечение (рисунок 6.1).

Роды были срочные, в сроке 39–40 недель, мальчиком с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Масса тела при рождении была 3 060 г, рост – 51 см, окружность головы 34 см. Период ранней адаптации был с диагнозом «конъюгационная желтуха».



Рисунок 6.1 – Фото ребёнка Р. А. (21. 06. 2013):

а – в 1 месяц; б – в 6–12 месяцев; в – в 1 год 10 месяцев

В возрасте 1 месяц был осмотрен специалистами, поставлен диагноз гипотрофия I степени, ПЭП (перинатальная энцефалопатия) с синдромом двигательных нарушений, ранний восстановительный период».

Ребенок с рождения находится на искусственном вскармливании адаптированной смесью нутрилон, так как у матери была гипокалактия с первого месяца. С 4,5 месяцев введён первый прикорм – овощное пюре, с пяти месяцев – 2-й прикорм – каши. Средняя прибавка в массе тела в первые три месяца составила 400 г, что не соответствует норме. После введения прикормов с 3 до 6 месяцев средняя прибавка составила 680 г.

В возрасте 7 месяцев появились первые признаки атопического дерматита (щёки, лоб, переносица), которые проявлялись сухостью, гиперемией, шелушением. Осмотрен аллергологом; было назначено лечение и рекомендовано перейти на

применение гипоаллергенной смеси. При этом положительная динамика отмечалась ближе к году.

В год осмотрен узкими специалистами. Владеет навыками: ходит с поддержкой, не говорит, моторные навыки – на уровне 9 месяцев. Профилактические прививки поставлены в срок.

В возрасте 1 год 10 месяцев – задержка развития экспрессивной речи, говорит 4–6 слов, речь невнятная, больше слоги, снижены моторные навыки. Масса тела – 11 кг, рост 84 см, окружность головы 51 см, физическое развитие – ниже среднего, психомоторное развитие отстаёт на 1 эпикризный срок; входит в группу здоровья II б.

Осмотр невролога в 1 год 10 месяцев

Жалобы: на задержку речевого развития (говорит 3–5 слов при норме до 25 слов). Нет простой фразы из 2 слов. Физиологические отправления контролирует частично, если мать посадит на горшок. Выполняет простые инструкции. Двухступенчатые инструкции выполняет только при повторных просьбах (например, возьми машину/ положи ее в шкаф). Ест самостоятельно, хорошо удерживает кружку, ложку; ест не аккуратно.

Неврологический статус: У ребенка имеют место **стигмы**: готическое небо, девиация мезинца, эпикант, разностояние ушных раковин. ЧМН – легкая девиация языка влево, чуть сглажена правая носогубная складка.

Тонус – диффузная мышечная гипотония легкой степени. Рефлексы живые 0=5. Патологических рефлексов нет. Менингеальные рефлексы – отрицательные. Брюшные рефлексы живые 0=5. Сила мышц в конечностях незначительно снижена до 4 баллов. Активные и пассивные движения в полном объеме. Чувствительность (болевая и тактильная) сохранена. Координация грубо не нарушена. Дермографизм розовый, узкий, быстроисчезающий. Ребенок показывает части тела (кроме ресниц и ногтей). Перебирает пальчики только после нескольких повторов.

Проведено ЭЭГ-исследование: На ЭЭГ зарегистрированы умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Достоверных признаков

пароксизмальной эпилептиформной активности не выявлено. Зарегистрированы признаки задержки формирования корковой ритмики на один возрастной период в виде снижения индекса и частоты альфа-ритма.

Заключение: К47.8 Задержка развития экспрессивной речи на резидуально-органическом фоне (следствие перинатального поражения ЦНС токсико-гипоксического генеза).

Рекомендовано: речевые занятия, кортексин 10 мг в/м №10, пантогам (сироп) 2 мл 2 раза в день 1 мес. Магне В6 по 1 ампуле в день (пить) 1–2 мес. Аквадетрим 1 000 МЕ до трех лет ежедневно.

В настоящее время на учёте у педиатра по месту жительства с диагнозом «последствия перинатального поражения ЦНС. Задержка развития экспрессивной речи. Атопический дерматит, период неполной ремиссии».

Пример 2. Р.А.В., 08. 11. 2014 года рождения; родился от V беременности, V родов. Настоящая беременность протекала с токсикозом в 1-й половине беременности (тошнота, рвота со слов матери). На учете не стояла, не обследовалась. Во время настоящей беременности также употребляла спиртные напитки (вино 12°, пиво 5°) в умеренных дозах. В течение всей беременности алкоголь употребляла кратностью 2 раза в месяц по две дозы. Курила 7–8 крепких сигарет в день. Как говорилось выше, в анамнезе в 2001 году был Luis. Проводилась лечение (рисунок 6.2).

Роды были срочные, в сроке 39–40 недель, доношенным мальчиком с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Масса тела при рождении была 3 060 г, рост – 51 см, окружность головы 34 см. Период ранней адаптации – без особенностей. На 4-е сутки переведён в отделение патологии новорождённых в ИМДКБ для проведения курса профилактического лечения по перинатальному контакту по Luis. Ребёнок осмотрен венерологом, данных за врождённый сифилис не было.

В возрасте 1 месяц ребёнок был осмотрен узкими специалистами. Был выставлен диагноз «ПЭП, синдром двигательных нарушений. Двусторонний пирамидный синдром ». Вскармливание с рождения – искусственное. С двух месяцев отмечена гипотрофия I степени. Прибавка в массе тела всего 100 г за 1 месяц.



Рисунок 6.2 – Фото ребенка Р.А.В. (08. 11. 2014): а – 3–4 месяца; б – 5 месяцев

В 3 месяца в общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина (Hb) до 94 г/л. Назначено лечение железодефицитной анемии (ЖДА) препаратами железа.

В 4,5 месяца масса тела составляла 6 500 г, рост – 60 см, окружность головы – 41 см. На фоне лечения Hb повысился до 114 г/л. Рекомендовано продолжать приём препарата железа. Осмотрен неврологом; назначен курс лечения церебролизином внутримышечно в течение 10 дней. В этом же возрасте введён 1-й прикорм – овощное пюре, через 2 недели – каши.

В настоящее время ребёнку 5 месяцев 20 дней; масса тела 6 700 г, рост – 61 см. Имеются признаки задержки темпов моторного развития: сам не переворачивается, плохо держит погремушку; страдает мелкая моторика. Находится на диспансерном учёте у невролога и педиатра.

Осмотр невролога (5 месяцев, 20 дней)

Жалобы: на задержку темпов моторного развития (может повернуться только на живот, с живота на спину не поворачивается). В положении на животе голову приподнимает, но плечи не может поднять. При попытке посадить – заваливается на правый бок. При вертикализации ножки находятся во флексорном положении.

Неврологический статус: У ребенка имеют место стигмы: готическое небо, эпикант, разностояние ушных раковин. ЧМН – без патологии. Ребенок редко лепечет, в основном преобладают возгласы.

Тонус – диффузный гипертонус умеренной степени. Рефлексы живые 0=5. Патологических рефлексов нет. Менингеальные рефлексы – отрицательные. Брюшные рефлексы живые 0=5. Сила мышц в конечностях снижена до 3 баллов в руках и ногах. Активные и пассивные движения в полном объеме. Чувствительность (болевая и тактильная) сохранены. Дермографизм розовый, узкий. Ребенок показывает части тела (кроме ресниц и ногтей). В пробе на тракцию стал лучше приподнимать голову (после курса массажа и церебролизина внутримышечно №10).

Проведено ЭЭГ-исследование: На ЭЭГ зарегистрированы умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Ребенок беспокоился во время проведения исследования. Достоверных признаков пароксизмальной эпилептиформной активности не выявлено. Зарегистрированы признаки задержки формирования корковой ритмики: преобладают диффузно волны частоты 3 Гц (при норме в 5 мес. 5-6 Гц).

Заключение: 696.8 Другие уточненные поражения ЦНС. Последствие перинатального поражения ЦНС токсико-гипоксического генеза. Синдром двигательных нарушений. Задержка темпов моторного развития.

Рекомендовано: массаж общий №15; кортексин 5 мг внутримышечно №10, пантогам (сироп) 1 л 2 раза в день 1 мес. Аквадетрим 1 000 МЕ в день длительно.

Физическое развитие среднее, психомоторное развитие отстаёт на 1 эпикризный срок, входит в группу здоровья III (так как имеется ЖДА).

Результаты исследования позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, употребленных женщиной во время беременности, **могут вызвать** серьезные метаболические сдвиги в организме детей как в возрасте до года, так и после, приводя, например, к дисбалансу окислительно-восстановительного обмена, выражаемого нарушением функционирования системы ПОЛ-АОЗ (см. таблицу 6.19).

Таблица 6.19 – Состояние системы «липเปอร์оксидация-антиоксидантная защита» детей из клинического случая (см. рисунки 6.1–6.2)

Показатели ПОЛ и АОЗ	Ребёнок Р.А.В., 08. 11. 2014; кровь взята в 5 месяцев (пример 2)	Ребёнок Р. А., 21. 06. 2013; кровь взята в 1 год 10 месяцев (пример 1)	Рекомендуе- мая норма для детей
Двойные связи, (усл. ед.	1,04	2,22	1,51
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	0,84	1,44	0,99-1,53
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	0,54	0,48	0,28
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	1,12		1,94-2,50
ТБК-АП, мкмоль/л		0,64	
Общая антиокислительная активность, усл. ед.	5,33	9,5	12,5-16,4
Альфа-токоферол, мкмоль/л	10,32	11,71	7-11,6
Ретинол, мкмоль/л	0,46	0,55	0,7-2,09
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,65	1,61	1,52-1,80
Глутатион восстановленный (GSH), мкмоль/л	2,19	2,08	2,50-3,20
Глутатион окисленный (GSSG), мкмоль/л	1,92	1,7	1,70-2,30
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/л	986	709	849-893
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/л	1129	951	1238-1306
Глутатионпероксидаза, мкмоль в /мин/л	325	225	275-291

Таблица 6.20 – Содержание биоэлементов детей из клинического случая (см. рисунки 6.1 и 6.2)

Микроэлемент	Ребёнок Р.А.В., 08. 11. 2014; кровь взята в 5 месяцев (пример 2)	Ребёнок Р. А., 21. 06. 2013; кровь взята в 1 год 10 месяцев (пример 1)	Рекомендуемая норма для детей
Mg, ммоль/л	0,92	1,06	0,5–0,9
Ca, ммоль/л	2,42	2,35	2,25–2,45
Cu, мкмоль/л	5,78	6,08	3,14–10,99
Fe, мкмоль/л	10,31	6,46	17,9–44,75
Zn, мкмоль/л	15,49	14,74	10,07–22,9

Подводя итоги по результатам исследования (см. примеры 1 и 2) биоэлементного статуса детей, можно предположить, что употребление слабоалкогольных напитков женщинами в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах может привести к снижению уровня сывороточного Fe у детей в возрасте от одного года до двух лет (таблица 6.20).

Таким образом, в результате проведённого анализа данных анамнеза, динамического наблюдения педиатра и невролога, лабораторных исследований, данных инструментальных обследований, в обоих случаях имеют место признаки ФАС и ФАСН.

Пример 3. Женщина Ф.А.С., 26 лет, родила 26.07.2013 года от IV беременности, III родов (рисунок 6.3).

Диагноз: беременность 36–37 недель. ОАА (рубец на матке). Преждевременные оперативные роды в чисто ягодичном предлежании. Плацентарные нарушения. ХВГП, прогрессирующая. ЗВУР 1-й степени. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии, ХПН₀. Анемия 1-й степени (Hb 104 г/л). Хроническая никотиновая интоксикация. 26.07.13 – операция: лапаротомия по Пфанненштилю; кесарево сечение по Дерфлеру.



Рисунок 6.3 – Фото новорождённого Ф. с признаками ФАС (третьи сутки после родов, областной родильный дом Иркутска)

Училась в общеобразовательной школе, окончила 9 классов, оценки за учёбу были удовлетворительные. В настоящее время проживает в п. Берёзовый. Мужу 43 года, брак гражданский, домохозяйка.

Курила с 12 лет по 1-й пачке сигарет в неделю. Во время беременности курила по 5 сигарет в неделю. До беременности употребляла алкоголь с частотой 2–4 раза в месяц по 3–4 дозы в форме пива, вина, шампанского. В течение настоящей беременности за весь период употребила 10 доз алкоголя: в первой половине 7 доз пива и 1 доза шампанского; во второй половине – 2 дозы вина.

ИППП были отрицательны. В анамнезе хронический цервицит, кандидозный кольпит.

Акушерский анамнез: 1 – кесарево сечение, дистресс плода, ребёнок 2 880 г, 47 см; 2 – срочные роды, без осложнений, ребёнок 3 180 г, 49 см; 3 – неразвивающаяся беременность, выскабливание, без осложнений; 4 – настоящая беременность.

На учете с 17 недель. Настоящая беременность осложнилась анемией I-II степени (Hb 85–104 г/л). Во время настоящей беременности курила и употребляла спиртные напитки (вино 12°, пиво 5°, шампанское 12°) в умеренных дозах. В течение всей беременности алкоголь употребляла кратностью 1–2 раза в месяц по 2 дозы. Курила по 5 сигарет в неделю.

По УЗИ: 23–24 недели – темп роста плода правильный, тазовое предлежание; 32–33 недели – темп роста плода правильный, тазовое предлежание, ЗВУР I степени.

Роды были преждевременные, в сроке 36–37 недель, недоношенной девочкой с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. Масса тела ребенка 2 130 г; рост – 47 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 33 см.

Результаты патогистологического исследования (ПГИ): Хроническая плацентарная недостаточность I-II степени, фето-плацентарная форма.

Новорождённый. Диагноз: недоношенность 37 недель, маловесный к сроку гестации, ранняя неонатальная желтуха (см. рисунок 6.3).

Состояние новорождённого: телосложение правильное, упитанность хорошая, тургор удовлетворительный, гипертония мышц, кожа эластичная, **имеется местный цианоз**, конфигурация головки умеренная, малый родничок закрыт, швы закрыты, захождения краёв костей черепа нет, кефалогематомы нет, глазки чистые, крик громкий, **общее состояние вялое, рефлексы нестойкие.**

Осмотрен неврологом в родильном доме: двигательная активность – гиперкинетическая.

Аудиотест в норме, неонатальный скрининг пройден, вакцинации сделаны все. Масса тела при выписке на 7-е сутки 2 158 г (+28 г).

Таблица 6.21 – Состояние системы «липопероксидация-антиоксидантная защита» новорожденного и женщины, употреблявшей умеренное количество алкоголя в период беременности (см. рисунок 6.3)

Показатели ПОЛ и АОЗ женщины Ф.А.С. и его ребёнка				
	Кровь взята в 30–32 неде- ли беремен- ности	Рекомендуемая норма для беременности в 30–32 недели	Пуповин- ная кровь	Рекомендуе- мая норма для НР
Двойные связи, усл. ед.	4,34	1,51	2,31	1,51
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,20	0,99–1,53	2,12	0,99–1,53
Кетодиены и сопряжённые триены, усл. ед.	0,60	0,28	0,99	0,28
Малоновый диальдегид, мкмоль/л; ТБК-АП, мкмоль/л	0,67	1,94–2,50	2,28	1,94–2,50
Общая антиокислительная ак- тивность, усл. ед.	8,04	12,5–16,4	7,19	12,5–16,4
Альфа-токоферол, мкмоль/л	3,60	6,66–14,80	4,93	7–11,6
Ретинол, мкмоль/л	0,31	0,50–2,27	0,44	0,7–2,09
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	1,76	1,52–1,80	1,58	1,52–1,80
Глутатион восстановленный (GSH), мкмоль/л	2,63	2,50–3,20	2,0	2,50–3,20
Глутатион окисленный (GSSG), мкмоль/л	2,22	1,70–2,30	2,35	1,70–2,30
Глутатионредуктаза, мкмоль/мин/л	974	832–946	1253	849–893
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мин/л	1147	814–922	1432	1238–1306
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин/л	452	212–232	238	275–291

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, употребленных женщиной во время беременности, **могут вызывать** анемию, дистресс плода, ЗВУР, тазовое предлежание плода, плацентарные нарушения, преждевременные роды, ХПН, а также рождение детей недоношенными и малыми к сроку гестации, с ранней неонатальной желтухой и с гиперкинетической двигательной активностью. По лабораторным данным у НР и их матерей небольшие дозы алкоголя могут вызвать серьезные метаболические сдвиги в организме, в частности, приводя к дисбалансу окислительно-восстановительного обмена, выражаемого нарушением функционирования системы ПОЛ-АОЗ (таблица 6.21).

Таблица 6.22 – Содержание биоэлементов в сыворотке пуповинной крови НР и его матери, употреблявшей алкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах

Микроэлементы	Кровь взята в 30–32 недели беременности и пуповинная кровь		Рекомендуемая норма для матери и новорождённого
Mg, ммоль/л	Мать	0,58	0,78–1,0
	НР	0,64	0,5–0,9
Ca, ммоль/л	Мать	2,66	2,06–2,6
	НР	2,78	2,25–2,45
Cu, мкмоль/л	Мать	23,16	11,0–25,0
	НР	10,77	3,14–10,99
Fe, мкмоль/л	Мать	7,23	8,8–27,0
	НР	12,9	17,9–44,75
Zn, мкмоль/л	Мать	16,99	7,0–23,0
	НР	21,96	10,07–22,9

Подводя итоги по результатам исследования (клинического случая) биоэлементного статуса этого же НР и его матери (таблица 6.22), можно предположить, что употребление слабоалкогольных напитков женщинами в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах может привести к снижению уровня сывороточного Fe и Mg во второй половине беременности и снижению уровня сывороточного Fe в пуповинной крови новорожденного.

Глава 7

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ О ПРОБЛЕМЕ ТЕРАТОГЕННОГО ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ПЛОД

Проведено анонимное анкетирование 146 акушеров-гинекологов (АГ), 70 неонатологов (Н), 56 детских и взрослых психиатров (ДП), 53 педиатров (П), 46 детских и взрослых неврологов (ДН), 173 студентов (С) 4,5,6-го курсов. Анкетирование врачей проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Иркутска, анкетирование студентов – на базе Иркутского государственного медицинского университета. Целью данного исследования явилось определение осведомлённости и знаний врачей Иркутской области, Иркутска и студентов ИГМУ о проблеме алкогольного синдрома плода.

Для достижения поставленной цели использовали анкету, которая состояла из 28 вопросов, касающихся проблемы ФАС и ФАСН. Данная анкета разработана исследовательской группой профилактики ФАС Санкт-Петербургского государственного университета при финансовой поддержке центров по контролю за заболеваниями и профилактикой, Национального центра по врождённым дефектам и инвалидностям детства (США) через договор с Ассоциацией университетских центров по ограниченным возможностям (таблица 7.1).

Выполненная работа не ущемляла права анкетлируемых и осуществлялась с их предварительного согласия на проведение опроса на основании приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Проведение данного исследования было также одобрено этическим комитетом ИГМУ.

Для удобства были выделены 6 групп:

- 1 группа (n=146) – акушеры-гинекологи,
- 2 группа (n=70) – неонатологи,
- 3 группа (n=56) – детские и взрослые психиатры,
- 4 группа (n=53) – педиатры,
- 5 группа (n=46) – детские и взрослые неврологи,

6 группа (n =173) – студенты 4,5,6-го курсов.

Выборка групп врачей проводилась на циклах повышения квалификации, областных и районных конференциях. Отказались заполнять анкету два педиатра. Выборка студентов проводилась на занятиях по циклу акушерства и гинекологии.

Таблица 7.1 – Анкета для выявления информированности по вопросам ФАС и ФАСН

Вопрос	Правильный ответ
1 Фетальный алкогольный синдром (ФАС) встречается реже, чем синдром Дауна?	Нет
2 Женщина должна полностью воздерживаться от употребления алкоголя во время беременности?	Да
3 Алкоголь вызывает более тяжелые поражения плода, чем наркотики?	Да
4 Алкогольный синдром плода неизлечим и длится всю жизнь?	Да
5 Оценка риска воздействия алкоголя во время беременности <i>должна проводиться</i> врачом со всеми женщинами детородного возраста?	Да
6 Универсальная мера алкоголя, обозначаемая как одна доза, примерно составляет 100 мл водки?	Нет
7 Наиболее чувствительным вопросом для оценки риска, связанного с употреблением алкоголя, является вопрос о частоте употребления 4 и более доз алкоголя за один раз (например, за один вечер)?	Да
8 Инструменты скрининга ТОСО (Т-АСЕ) эффективны для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАСН?	Да
9 Если существует риск воздействия алкоголя на плод, то <i>необходимо обязательно</i> направить женщину в лечебное учреждение, специализирующееся на лечении алкогольных проблем?	Нет
10 К категории женщин, умеренно употребляющих алкоголь, относятся женщины, употребляющие не более 10 доз алкоголя в неделю?	Нет
11 Умеренно употребляющие алкоголь женщины относятся к группе низкого риска последствий для здоровья?	Да
12 Беременные женщины, употребляющие умеренно, относятся к группе низкого риска последствий для здоровья?	Нет
13 Повышение толерантности, т.е. переносимости алкоголя, проявляющееся в способности употреблять большие дозы алкоголя, не пьянея, является одним из симптомов формирования алкоголизма?	Да
14 При потреблении эквивалентных доз алкоголя концентрация этанола в крови женщины достигает большего уровня, чем в крови мужчины?	Да
15 Прием витаминов предотвращает тератогенное воздействие алкоголя на плод во время беременности?	Нет
16 Основные нарушения в формировании и функционировании систем и органов плода вызываются продуктом переработки алкоголя – ацetalдeгидом?	Да
17 При употреблении алкоголя беременной женщиной уровень алкоголя в крови плода может оказаться выше, чем в крови матери?	Да

Продолжение таблицы 7.1

Вопрос	Правильный ответ
18 Употребление умеренных доз слабоалкогольных напитков (таких, как пиво или красное вино) во время беременности не представляет риска?	Нет
19 Употребление алкоголя во время последнего триместра беременности не представляет риска, поскольку мозг ребенка уже сформирован?	Нет
20 Для фетального алкогольного синдрома характерно сглаженность губного желобка?	Да
21 Для фетального алкогольного синдрома характерна тонкая верхняя губа?	Да
22 Для детей с фетальным алкогольным синдромом характерен низкий интеллект?	Да
23 Типичные для ФАС дисморфии лица встречаются только при ФАС и обязательно свидетельствуют о ФАС?	Нет
24 Своевременная диагностика и правильное ведение случая ФАС/ФАСН предотвращает вторичные нарушения у ребенка?	Да
25 Ведение случая и патронаж семьи являются главной стратегией помощи при ФАС/ФАСН?	Да
26 При ФАСН показатели эмоционального и социального развития соответствует биологическому возрасту?	Нет
27 При поведенческих нарушениях ребенка с ФАСН родителей следует направить на обучение приемам воспитания?	Да
28 Если мать злоупотребляет алкоголем или другим образом наносит вред здоровью будущего ребенка, решение вопроса о мерах помощи или принудительной госпитализации зависит от существующего законодательства?	Да

Демографические показатели врачей и студентов представлены в таблице 7.2. Статистически значимые различия получены по возрасту и среднему стажу работы при сравнении 1-й группы со 2, 3, 4, 6-й группами и при сравнении 5-й группы со 2, 3, 4-й группами. При сравнении возраста студентов и всех врачей получены статистически значимые различия ($p < 0,05$); по полу статистически значимых различий не получено ($p > 0,05$); все врачи – практикующие. Значимые различия получены при сравнении показателя «Ассистенты кафедр по вышеуказанным специальностям, в том числе практикующие врачи». Различия получены при сравнении 1-й и 3-й групп ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что на кафедре психиатрии имеется больше сотрудников, чем на кафедре акушерства и гинекологии.

Таблица 7.2 – Сравнительная характеристика демографических показателей врачей и студентов в исследуемых группах

Демографические показатели врачей и студентов	АГ¹ (n =146)	Н² (n =70)	ДП³ (n =56)	П⁴ (n =53)	ДН⁵ (n =46)	С⁶ (n =173)
Средний возраст	44,8	37,3,3 ¹	38,1 ¹	38,11 ¹	43,7 ^{2,3,4}	21,5 ^{1,2,3,4,5}
Возрастной диапазон	43,4-46,1	35,7-39,01	36,5-39,9	36,5-39,6	41,3-46,01	21,2-21,6
Средний стаж работы врачом, лет	20,4	13,08 ¹	13,9 ¹	14,01 ¹	19,5 ^{2,3,4}	1,4 ^{1,2,3,4,5} (учащиеся; указан стаж работы в качестве среднего медицинского персонала)
Пол женский	122 (83,6%)	58 (82,9%)	43 (76,8%)	45 (84,9%)	38 (82,6%)	137 (54,8%)
Пол мужской	24 (16,4%)	12 (17,1%)	13 (23,2%)	8 (15,1%)	8 (17,4%)	113 (45,2%)
Практикующие врачи	146 (100%)	70 (100%)	56 (100%)	53 (100%)	46 (100%)	0 (учащиеся)
Ассистенты кафедр по вышеуказанным специальностям, в том числе практикующие врачи	15 (10,3%)	7 (10%)	12 (21,4%) ¹	5 (9,4%)	7 (15,2%)	0 (учащиеся)

*Надстрочники 1–5 – сравниваемые группы врачей.

Таблица 7.3 – Оценка осведомлённости врачей и студентов по вопросам фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений

Вопрос	Параметр	АГ ¹ (n =146)	Н ² (n =70)	ДП ³ (n =56)	П ⁴ (n =53)	ДН ⁵ (n =46)	С ⁶ (n =173)
1	Количество, процент	76 (52,1%)	38 (54,3%)	32 (57,1%)	40 (75,4%)	36 (78,3%)	72 (41,6%) ^{3,5}
	Доля	1,47	1,45	1,42	1,24	1,21	1,58
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,39–1,56)	(1,33–1,56)	(1,29–1,56)	(1,12–1,36)	(1,09–1,34)	(1,51–1,65)
2	Количество, процент	90 (61,4)	64 (91,4%)	54 (96,4%)	44 (83,0%)	44 (95,6%)	120 (69,3%) ^{2,3,4,5}
	Доля	1,38	1,08	1,04	1,2	1,04	1,3
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,30–1,46)	(1,02–1,15)	(0,99–1,1)	(1,06–1,27)	(0,98–1,11)	(1,23–1,37)
3	Количество, процент	64 (43,8%)	50 (71,4%)	32 (57,1%)	40 (75,4%) ¹	28 (60,9%)	65 (37,5%) ^{2,3,4,5}
	Доля	1,56	1,28	1,42	1,25	1,39	1,62
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,48–1,64)	(1,18–1,39)	(1,29–1,56)	(1,13–1,36)	(1,24–1,53)	(1,52–1,69)
4	Количество, процент	52 (35,6%)	52 (74,3%) ₁	44 (78,5%) ₁	40 (75,4%) ₁	32 (69,6%) ₁	103 (59,5%) _{1,2,3,4}
	Доля	1,64	1,25	1,21	1,25	1,30	1,40
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,56–1,72)	(1,15–1,36)	(1,10–1,33)	(1,13–1,37)	(1,17–1,44)	(1,33–1,48)

Продолжение таблицы 7.3

Вопрос	Параметр	АГ ¹ (n =146)	Н ² (n =70)	ДП ³ (n =56)	П ⁴ (n =53)	ДН ⁵ (n =46)	С ⁶ (n =173)
10	Количество, процент	54 (36,9%)	32 (45,7%)	34 (60,7%)	40 (75,4%) ¹	28 (60,9%)	83 (47,9%) ^{1,4}
Вопрос	Параметр	АГ ¹ (n =146)	Н ² (n =70)	ДП ³ (n =56)	П ⁴ (n =53)	ДН ⁵ (n =46)	С ⁶ (n =173)
15	Количество, процент	94 (64,4%)	46 (65,7%)	44 (78,5%)	32 (60,4%)	26 (56,5%)	67 (38,7%) ^{1,2,3,4,5}
	Доля	1,35	1,34	1,21	1,39	1,43	1,61
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,28–1,43)	(1,23–1,46)	(1,10–1,33)	(1,26–1,53)	(1,29–1,58)	(1,54–1,69)
16	Количество, процент	92 (63,0%)	62 (88,5%)	56 (100%)	48 (90,6%)	40 (86,9%)	95 (54,9%) ^{2,3,4,5}
	Доля	1,37	1,11	1,00	1,09	1,13	1,45
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,29–1,45)	(1,04–1,19)	(1,10–1,31)	(1,01–1,18)	(1,03–1,23)	(1,37–1,53)
17	Количество, процент	64 (43,8%)	48 (68,5%)	38 (67,9%)	44 (83,0%) ¹	38 (82,6%) ¹	93 (53,7%) ^{2,4,5}
	Доля	1,56	1,31	1,32	1,17	1,17	1,46
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,48–1,64)	(1,20–1,43)	(1,19–1,45)	(1,07–1,27)	(1,06–1,29)	(1,39–1,54)
18	Количество, процент	90 (61,4%)	48 (68,5%)	46 (82,1%)	36 (67,9%)	38 (82,6%)	121 (69,9%)
	Доля	1,38	1,31	1,18	1,32	1,17	1,30
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,30–1,46)	(1,20–1,43)	(1,08–1,28)	(1,19–1,45)	(1,06–1,28)	(1,23–1,37)
19	Количество, процент	96 (65,8%)	54 (77,1%)	50 (89,3%)	44 (83,0%)	40 (86,9%)	100 (57,8%) ^{2,3,4,5}
	Доля	1,34	1,22	1,10	1,17	1,13	1,42
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,26–1,42)	(1,13–1,33)	(1,02–1,19)	(1,07–1,27)	(1,03–1,23)	(1,35–1,49)

Продолжение таблицы 7.3

Продолжение таблицы 7.3

Вопрос	Параметр	АГ ¹ (n=146)	Н ² (n=70)	ДП ³ (n=56)	П ⁴ (n=53)	ДН ⁵ (n=46)	С ⁶ (n=173)
20	Количество, процент	46 (31,5%)	52 (74,3%) ¹	30 (53,6%)	20 (37,7%) ²	26 (56,5%)	65 (37,6%) ^{2,3,5}
	Доля	1,68	1,26	1,46	1,62	1,43	1,62
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,61–1,76)	(1,15–1,36)	(1,32–1,59)	(1,49–1,76)	(1,29–1,58)	(1,55–1,69) ²
21	Количество, процент	42 (28,8%)	52 (74,3%) ¹	26 (46,4%)	12 (22,6%) ²	24 (52,1%)	78 (45,1%) ^{1,2,4}
	Доля	1,71	1,25	1,54	1,77	1,48	1,55
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,64–1,79)	(1,52–1,36)	(1,40–1,67)	(1,66–1,89)	(1,32–1,63)	(1,47–1,62)
22	Количество, процент	70 (47,9%)	16 (22,9%) ¹	52 (92,9%) ²	28 (52,8%) ²	44 (95,6%) ^{1,2}	76 (43,9%) ^{2,3,5}
	Доля	1,52	1,77	1,07	1,47	1,04	1,56
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,44–1,60)	(1,67–1,87)	(1,00–1,14)	(1,33–1,61)	(0,98–1,10)	(1,49–1,64)
23	Количество, процент	78 (53,4%)	50 (71,4%)	36 (64,3%)	32 (60,4%)	32 (69,6%)	70 (40,5%) ^{1,2,3,4,5}
	Доля	1,47	1,29	1,36	1,39	1,30	1,59
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,38–1,55)	(1,18–1,39)	(1,23–1,49)	(1,26–1,53)	(1,17–1,44)	(1,52–1,67)
24	Количество, процент	56 (38,4%)	40 (57,1%)	36 (64,3%)	12 (22,6%) ^{2,3}	34 (73,9%) ^{1,4}	53 (30,6%) ^{2,3,5}
	Доля	1,62	1,43	1,36	1,77	1,26	1,69
	Доверительный интервал правильных ответов на вопрос (95%-й)	(1,54–1,69)	(1,31–1,55)	(1,23–1,49)	(1,66–1,89)	(1,13–1,39)	(1,62–1,76)

Продолжение таблицы 7.3

Вопрос	Параметр	АГ ¹ (n=146)	Н ² (n=70)	ДП ³ (n=56)	П ⁴ (n=53)	ДН ⁵ (n=46)	С ⁶ (n=173)
25	Количество, процент	80 (54,8%)	56 (80%)	38 (67,9%)	48 (90,6%) ¹	34 (73,9%)	93 (53,8%) ^{2,4,5}
	Доля	1,45	1,20	1,32	1,09	1,26	1,46
	Доверительный интервал правильных ответов на во- прос (95%-й)	(1,37–1,53)	(1,10–1,29)	(1,19–1,45)	(1,01–1,18)	(1,13–1,39)	(1,39–1,53)
26	Количество, процент	84 (57,5%)	54 (77,1%)	54 (96,4%)	36 (67,9%)	40 (86,9%)	63 (36,4%) ^{1,2,3,4,5}
	Доля	1,42	1,23	1,04	1,32	1,13	1,64
	Доверительный интервал правильных ответов на во- прос (95%-й)	(1,34–1,51)	(1,13–1,33)	(0,99–1,09)	(1,19–1,45)	(1,03–1,23)	(1,56–1,71)
27	Количество, процент	42 (28,8%)	14 (20%)	38 (67,9%) ²	21 (39,6%)	26 (56,5%) ^{1,2}	73 (42,2%) ^{1,2,3}
	Доля	1,71	1,80	1,32	1,60	1,43	1,58
	Доверительный интервал правильных ответов на во- прос (95%-й)	(1,64–1,79)	(1,70–1,89)	(1,19–1,44)	(1,47–1,74)	(1,29–1,58)	(1,50–1,65)
28	Количество, процент	46 (54,8%)	46 (65,7%)	46 (82,1%)	44 (83,0%)	34 (73,9%)	52 (30,1%) ^{1,2,3,4,5}
	Доля	1,45	1,34	1,18	1,17	1,26	1,69
	Доверительный интервал правильных ответов на во- прос (95%-й)	(1,37–1,53)	(1,23–1,46)	(1,08–1,28)	(1,07–1,27)	(1,13–1,39)	(1,63–1,77)

Интерпретацию полученных данных можно проводить следующим образом: например, в столбце Н² по вопросу 4 указаны статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й группы (52 (35,6 %)) и 2-й группы (52 (74,3 %)¹); p<0,05; в графе С⁶ по вопросу 1 указаны статистически значимые различия при сравнении показателей 3-й группы (32 (57,1 %)²) и 6 группы (72 (41,6 %)³,⁵); 5-й группы (36 (78,3 %)⁴) и 6-й группы (72 (41,6 %)³,⁵); p<0,05.

В результате исследования выявлено, что на 1-й вопрос (см. таблицу 7.1) «ФАС встречается реже, чем синдром Дауна?» одинаково хорошо ответили респонденты групп *Н*, *С* и *П*. Меньшее количество правильных ответов на этот вопрос дали анкетлируемые группы *ДП*, *Н* и *АГ*. На 2-й вопрос («должна ли женщина воздерживаться от употребления алкоголя во время беременности?») многие врачи ответили положительно. Меньше всего правильных ответов дали *АГ* и студенты: из 146 *АГ* и 72 студентов правильно ответили только 90 и 72 человека, что составило 61,4 и 41,6 % соответственно. По первому вопросу статистические значимые различия получены при сравнении показателей *ДП* и *ДН* со студентами ($p < 0,05$) (таблица 7.3).

По второму вопросу получены статистические значимые различия при сравнении показателей группы студентов с показателями 2, 3, 4, 5-й групп ($p < 0,05$). Отмечено, что *АГ* и студенты примерно одинаково меньше информированы в данном вопросе, чем врачи других специальностей.

На третий вопрос правильно отвечали неонатологи и педиатры. По данному вопросу получены статистически значимые различия при сравнении показателей *С* и врачей всех вышеуказанных специальностей ($p < 0,05$).

На вопросы, касающиеся лечения ФАС, риска воздействия алкоголя во время беременности, дозы алкоголя, оценки риска, связанного с употреблением алкоголя, все анкетлируемые также ответили примерно одинаково. То, что алкогольный синдром плода неизлечим и длится всю жизнь (4-й вопрос), знают 52 (35,6 %) *АГ*, 52 (74,3 %) *Н*, 44 (78,5 %) *ДП*, 40 (75,4 %) *П*, 32 (69,6 %) *ДН* и 103 (59,5 %) *С*. Видно, что в этом вопросе лучше ориентируются *Н*, *ДП* и *П*. При сравнении получены статистически значимые различия между показателями *АГ* и *Н* ($p < 0,05$); *АГ* и *ДП* ($p < 0,05$); *АГ* и *ДН* ($p < 0,05$); *С* – со всеми врачами ($p < 0,05$).

Известно, что оценка риска воздействия алкоголя во время беременности должна проводиться врачом со всеми женщинами детородного возраста (5-й вопрос). Важно отметить, что в этом вопросе, к сожалению, мало информированы *АГ*. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей *АГ* и *С* ($p < 0,05$).

Выявлено, что многие врачи плохо осведомлены в вопросах, касающихся универсальной меры алкоголя (дозы алкоголя) – вопрос 6-й. Так, из 146 *АГ* 46 врачей (31,5 %) считают, что универсальная мера алкоголя, обозначаемая как одна доза, составляет примерно 45 мл водки (40°). Из 70 *Н* правильно ответили только 22 врача, из 56 *ДП* – только 16 врачей, из 53 *П* – 28, из 46 *Н* – 22, из 173 *С* – 97, что составило 31,4; 28,6; 52,8; 47,8; 56,1 %. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей 1, 2, 3-й групп с 6-й группой ($p < 0,05$).

Наиболее острым вопросом для оценки риска, связанного с употреблением алкоголя, является вопрос о частоте употребления четырёх и более доз алкоголя за один раз (например, за один вечер). Выявлено, что на этот 7-й вопрос смогли ответить только каждый третий *АГ* и *П*. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей *АГ* и *С*, *Н* и *П*, *ДП* и *П*, *ДП* и *ДН*, *П* и *С* ($p < 0,05$).

Отмечено, что многие врачи не знают о методах скрининга, которые применяются для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАС и ФАСН (вопрос 8-й). Положительно ответили на данный вопрос 10 (6,8 %) *АГ*, 16 (22,9 %) *Н* и 8 (14,3 %) *ДП*, 2 (3,8 %) *П*, 10 (21,7 %) *ДН* и 27 (15,6 %) *С*. При сравнении показателей анкетированных получены статистически значимые различия: *АГ* и *Н*, *АГ* и *ДН*, *АГ* и *С*, *Н* и *П*, *П* и *С* ($p < 0,05$).

По 9-му вопросу («если существует риск воздействия алкоголя на плод, обязательно ли сразу направлять женщину в лечебное учреждение, специализирующееся на лечение алкогольных проблем?») правильный ответ – «НЕТ». На этот вопрос правильно ответили 28 (19,7 %) *АГ*, 10 (14,3 %) *Н*, 10 (17,9 %) *ДП*, 8 (15,1 %) *П*, 8 (17,4 %) *ДН* и 39 (22,5 %) *С*; то есть немного лучше ориентируются студенты и одинаково мало информированы врачи всех специальностей. При сравнении групп статистически значимые различия между показателями не получены ($p > 0,05$).

То, что к категории женщин, умеренно, рискованно употребляющих алкоголь, относятся женщины, употребляющие не более 10 доз алкоголя в неделю (вопрос 10-й), знают только 54 (36,9 %) *АГ*, 32 (45,7 %) *Н*, 34 (60,7 %) *ДП*, 40 (75,4 %) *П*, 28 (60,9 %) *ДН* и 83 (47,9 %) *С*. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей *АГ* и *П*, *АГ* и *С*, *П* и *С* ($p < 0,05$).

По вопросу, касающемуся того, что умеренно употребляющие алкоголь женщины относятся к группе невысокого риска последствий для здоровья (11-й вопрос), выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей *АГ* и *П*, *ДП* и *П*, *П* и *С* ($p < 0,05$).

На вопросы, касающиеся группы риска, толерантности к алкоголю, возможности профилактики ФАС витаминными комплексами, примерно одинаково ответили как врачи, так и студенты. Отмечено, что всего 8 *ДП* (14,3 %) ответили, что беременные женщины, употребляющие умеренно, относятся к группе высокого риска последствий для здоровья (12-й вопрос). По этой проблеме лучше осведомлены педиатры (44 педиатра дали правильный ответ), что составило 83 %. Статистически значимые различия по 12-му вопросу получены при сравнении показателей *АГ* и *ДП*, *Н* и *ДП*, *ДП* и *П*, *ДП* и *ДН*, всех врачей и *С* ($p < 0,05$).

Известно, что повышение толерантности, т.е. переносимости алкоголя, проявляется в способности употреблять большие дозы алкоголя, не пьянея. И это является одним из симптомов формирования алкоголизма (13-й вопрос). На этот вопрос лучше ответили *ДП* и *Н*: что составило 92,9 и 88,5 %. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей *АГ* и *Н*, *АГ* и *ДП*, *С* и *Н*, *ДП*, *П* ($p < 0,05$).

14-й вопрос указывает на то, что при потреблении эквивалентных доз алкоголя концентрация этанола в крови женщины достигает большего уровня, чем в крови мужчины. О том, что прием витаминов не предотвращает тератогенное воздействие алкоголя на плод во время беременности (15-й вопрос), осведомлены 94 (64,4 %) *АГ*, 46 (65,7 %) *Н*, 44 (78,5 %) *ДП*, 32 (60,4 %) *П*, 26 (56,5 %) *ДН* и 96 (55,5 %) *С*. Выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей 2, 3, 4-й групп со студентами ($p < 0,05$).

На 16-й вопрос («основные нарушения в формировании и функционировании систем и органов плода вызываются продуктом переработки алкоголя – ацетальдегидом?») примерно одинаково положительно ответили все анкетированные. Так, правильно ответили на этот вопрос 92 (63,0 %) *АГ*, 62 (88,5 %) *Н*, 56 (100 %) *ДП*, 48 (90,6 %) *П*, 40 (86,9 %) *ДН* и 95 (54,9 %) *С*. Статистически значимые

различия получены при сравнении показателей 2, 3, 4, 5-й групп с 6-й группой ($p < 0,05$).

На 17-й, 18-й, 19-й вопросы, касающиеся риска употребления умеренных доз слабоалкогольных напитков во время беременности, также примерно одинаково ответили все анкетлируемые. Выявлено, что АГ дали меньший процент правильных ответов. Статистически значимые различия по 17-му вопросу получены при сравнении показателей врачей 2, 4, 5-й групп со студентами ($p < 0,05$). По 18-му вопросу при сравнении показателей анкетлируемых статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). По 19-му вопросу значимые различия получены при сравнении показателей всех врачей, кроме АГ; АГ и С на этот вопрос ответили примерно одинаково ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в вопросах, касающихся клиники ФАС и ФАСН, лучше ориентируются Н, ДП, ДН и С; 20-й и 21-й вопросы посвящены лицевым аномалиям, характерным для ФАС. Показано, что в этих вопросах лучше ориентируются Н и ДН; получены статистически значимые различия при сравнении показателей АГ и Н, Н и П, Н и С, ДП и С, ДН и С ($p < 0,05$). На 21-й вопрос также Н дали большее количество правильных ответов, что составило 74,3 %. Наименьшее количество правильных ответов было получено по данным анкет педиатров. Только 12 врачей дали правильный ответ, что составило 22,6 %. По 21-му вопросу получены статистически значимые различия при сравнении показателей АГ и Н, Н и П, АГ и С, Н и С, П и С ($p < 0,05$).

То, что для детей с ФАС характерен низкий интеллект (22-й вопрос), знают почти каждый ДП и ДН. Правильно ответили на данный вопрос 70 АГ и 28 П: 47,9 и 52,8 % соответственно. Выявлено, что студенты ответили лучше, чем АГ, Н и ДП. По 22-му вопросу также получены статистически значимые различия при сравнении показателей АГ и Н, АГ и ДП, АГ и ДН, Н и ДП, Н и П, Н и ДН, Н и С, ДП и С, ДН и С ($p < 0,05$).

На 23-й вопрос («типичные для ФАС дисморфии лица встречаются только при ФАС и обязательно свидетельствуют о ФАС?») лучший ответ дали Н (71,4 %) и ДН (69,6 %). ДП и П ответили примерно одинаково: 64,3 и 60,4 % соответственно. Меньшее количество правильных ответов получено по результатам анкет сту-

дентов и АГ. Правильно ответили 70 студентов (40,5 %) и 78 АГ (53,4 %). По данному вопросу статистически значимые различия получены при сравнении показателей всех врачей и показателей студентов ($p < 0,05$).

О том, что своевременная диагностика и правильное ведение случая ФАС и ФАСН предотвращают вторичные нарушения у ребёнка, но не позволяют ребёнку с ФАС успешно осваивать учёбу в школе (вопрос 24-й), знают 56 (38,4 %) АГ, 40 (57,1 %) Н, 36 (64,3 %) ДП, 12 (22,6 %) П, 34 (73,9 %) ДН и 53 (30,6 %) С. Из вышеперечисленного видно, что лучше ответили на данный вопрос ДН. Недостаточный уровень знаний показали педиатры. Статистически значимые различия по этому вопросу получены при сравнении показателей АГ и ДН, Н и П, ДП и П, П и ДН, Н и С, ДП, ДН и С ($p < 0,05$).

На 25-й вопрос («ведение случая и патронаж семьи являются главной стратегией помощи при ФАС и ФАСН?») правильный ответ дали 80 (54,8 %) АГ, 56 (80 %) Н, 38 (67,9 %) ДП, 48 (90,6 %) П, 34 (73,9 %) ДН и 93 (53,8 %) С. Статистически значимые различия получены при сравнении показателей АГ и П, Н и С, П и С, ДН и С ($p < 0,05$). Выявлено, что лучший ответ дали П, Н и ДН. Меньше всего правильных ответов получено от студентов. Вероятно, это связано с тем, что у студентов ещё нет практических навыков, которыми владеют врачи.

26-й вопрос указывает на то, что показатели эмоционального и социального развития при ФАСН не соответствуют биологическому возрасту. На этот вопрос ответили большинство анкетированных. Так, правильный ответ дали 84 (57,5 %) АГ, 54 (77,1 %) Н, 54 (96,4 %) ДП, 36 (67,9 %) П, 40 (86,9 %) ДН и 63 (36,4 %) С. Установлено, что в этом вопросе лучше ориентируются ДП. Это и понятно, так как с детьми, имеющими ФАС и ФАСН, в детском и подростковом возрасте в основном сталкиваются детские психиатры. По 26-му вопросу статистически значимые различия выявлены при сравнении показателей студентов с врачами ($p < 0,05$).

27-й вопрос доказывает, что при поведенческих нарушениях ребенка с ФАСН необходимо обучать родителей приёмам воспитания, а не направлять на гипноз или игровую терапию. На 27-й вопрос правильный ответ дали 42 (28,8 %) АГ, 14 (20 %) Н, 38 (67,9 %) ДП, 21 (39,6 %) П, 26 (56,5 %) ДН и 73 (42,2 %) С. То есть лучше ответили психиатры и недостаточно осведомлены неонатологи. Стати-

стически значимые различия получены при сравнении показателей АГ и ДН, АГ и С, Н и ДП, Н и ДН, Н и С, ДП и С ($p < 0,05$).

На 28-й вопрос (см. таблицу 7.1) лучше ответили детские психиатры и педиатры. Меньший процент правильных ответов получен по результатам анкет акушеров-гинекологов. По 28-му вопросу статистически значимые различия выявлены при сравнении показателей всех врачей и студентов ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено, что большинство врачей вышеуказанных специальностей (врачи-акушеры-гинекологи, неонатологи, детские психиатры, педиатры, детские неврологи) недостаточно информированы о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод, в частности о проблеме фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений.

По результатам исследования получено, что лучше в подобных вопросах ориентируются неврологи (рисунок 7.1), несколько хуже – акушеры-гинекологи и студенты. Отсюда следует, что необходимо разработать эффективные методы обучения врачей и студентов и включить вопросы ФАС и ФАСН в циклы последипломного образования врачей всех специальностей и в учебную программу студентов высших учебных заведений.

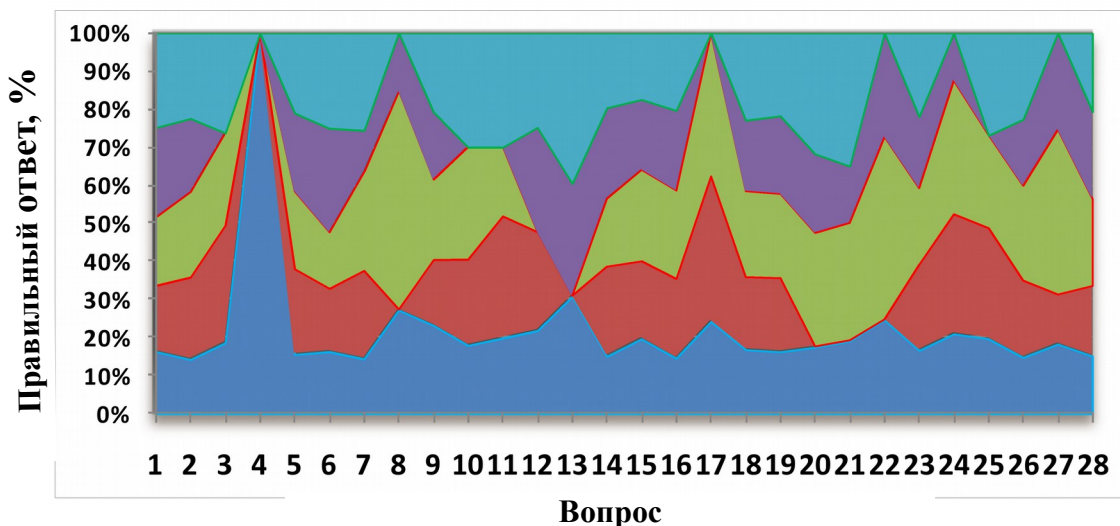


Рисунок 7.1 – Характеристика информированности врачей о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод

■ – детские и взрослые неврологи ■ – педиатры ■ – детские и взрослые психиатры
 ■ – неонатологи ■ – акушеры-гинекологи

Таким образом, если врач вышеуказанных специальностей будет владеть информацией о последствиях влияния алкоголя на плод и проводить скрининг пациенток на возможное употребление алкоголя, то население тоже получит должную информацию о вреде алкоголя во время беременности. Это поможет в профилактике рождения детей с пожизненными нарушениями, которые возникают под воздействием алкоголя, не проходят с возрастом и являются главной причиной нарушений умственного развития.

7.1 Оценка знаний студентов по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод. Тренинг как один из методов обучения по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод

Проведено анонимное анкетирование 77 студентов 4-го курса лечебного факультета ИГМУ. Для удобства были выделены 2 группы:

1 группа – студенты 4-го курса лечебного факультета до тренинга (n=77);

2 группа (n=77) – те же студенты 4-го курса лечебного факультета после проведённого тренинга.

Средний возраст студентов составил $22,6 \pm 2,4$. Отказов от анкетирования не было.

Целью исследования явилось определение уровня знаний студентов 4-го курса лечебного факультета по вопросам тератогенного влияния алкоголя на плод, обучение их в виде тренинга по данному вопросу и оценка эффективности проведённого тренинга.

Вначале работали со студентами 1-й группы; после анкетирования им предоставлялась информация по вопросам ФАС и ФАСН в виде лекции в течение двух часов. На одном занятии проводили тренинг по вопросам, касающимся тератогенному влиянию алкоголя на плод: сначала теоретическая подготовка, затем – практическая части. Студентов разделяли на несколько групп по три человека. Разыгрывались ролевые ситуации «на приёме у врача-акушера-гинеколога». Каждый участник разыгрывал роль врача, пациента и наблюдателя (координатора). Использовали раздаточный материал: памятку – ведущему груп-

пы, инструкцию – для врача, инструкцию – для наблюдателя и пациента. Задачей тренинга было – сформировать у студентов адекватное представление о влиянии алкоголя на плод, ознакомить их с понятием «доза алкоголя», сформировать представление о ФАС и ФАСН, ознакомить с основными методами скрининга на употребление алкоголя и основными принципами краткосрочного вмешательства с женщинами, употребляющими алкоголь.

Для достижения поставленной цели использовали анкету (см. таблицу 7.1). Материалы для тренинга студентов также разработаны исследовательской группой профилактики ФАС Санкт-Петербургского государственного университета при финансовой поддержке центров по контролю за заболеваниями и профилактике (CDC), Национального центра по врожденным дефектам и инвалидностям детства (NCBDDD) через договор с Ассоциацией университетских центров по ограниченным возможностям (AUCD) (<http://netfas.net/pro/>).

По результатам исследования выявлено, что на *1-й вопрос* (см. таблицу 7.1) правильно ответили 63 (81,8 %) студента из 1-й группы и 65 (84,8 %) – из 2-й; то есть студенты 1-й и 2-й групп ответили примерно одинаково. На *2-й вопрос* одинаково хорошо ответили все анкетированные. В 1-м и 2-м вопросах статистически значимых различий при сравнении показателей анкетированных не выявлено ($p=0,99$ и $p=0,67$).

На *3-й вопрос* правильно ответили 28 (36,3 %) студентов 1-й группы и 56 (72,7 %) – из 2-й. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп по 3-му вопросу получены статистически значимые различия ($p=0,019$), что указывает на эффективность проведенного тренинга.

На вопросы, касающиеся лечения ФАС, риска воздействия алкоголя во время беременности, дозы алкоголя, оценки риска, связанного с употреблением алкоголя, все анкетированные также ответили примерно одинаково. То, что алкогольный синдром плода неизлечим и длится всю жизнь (*4-й вопрос*), знают 46 (59,7 %) студентов из 1-й группы и 73 (94,8 %) – из 2-й. Известно, что по этой проблеме лучше ориентируются студенты, прошедшие тренинг. На *5-й вопрос* все студенты, прошедшие обучение, ответили правильно (100 %). Что означает доза алкоголя,

принятая Всемирной организацией здравоохранения, лучше знают студенты после обучения (85,7 %). До тренинга на этот вопрос студенты дали наименьшее количество правильных ответов (55,8 %). Наиболее сложным вопросом для оценки риска, связанного с употреблением алкоголя, явился 7-й вопрос о частоте употребления четырёх и более доз алкоголя за один раз (например, за один вечер). При этом лучше ответили студенты 2-й группы. При сравнении показателей анкетированных групп по 4, 5, 6, 7-му вопросам статистически значимых различий не выявлено ($p=0,08$; $p=0,99$; $p=0,117$; $p=0,23$) (таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Сравнительная характеристика осведомлённости студентов до и после тренинга о проблеме ФАС и ФАЧН

Вопрос	Студенты 4-го курса до тренинга		Студенты 4-го курса после тренинга		Критерий значимости P
	n=77	%	n=77	%	
1	63	81,8	65	84,4	0,991
2	67	87,01	76	98,7	0,670
3	28	36,3*	56	72,7*	0,019
4	46	59,7	73	94,8	0,080
5	73	94,8	77	100	0,990
6	43	55,8	66	85,7	0,117
7	50	64,9	69	89,6	0,233
8	23	29,9*	61	79,2*	0,001
9	17	22,1	24	31,2	0,421
10	60	77,9	62	80,5	0,980
11	24	31,2	27	35,1	0,839
12	53	68,8	59	76,6	0,750
13	61	79,2	63	81,8	0,990
14	61	79,2	65	84,4	0,881
15	67	87,01	60	77,9	0,733
16	73	94,8	74	96,1	0,951
17	49	63,6	53	68,8	0,865
18	69	89,6	75	97,4	0,808
19	67	87,01	74	96,1	0,756
20	29	37,7*	71	92,2*	0,001
21	40	51,9*	75	97,4*	0,018
22	56	72,7	73	94,8	0,321
23	61	79,2	62	80,5	0,952
24	61	79,2	60	77,9	0,951
25	63	81,8	67	87,0	0,884
26	65	84,4	71	92,2	0,791
27	43	55,8	43	55,8	0,893
28	44	57,1	44	57,1	0,891
*- $p<0,05$ – критерий статистически значимых различий при сравнении показателей 1-й и 2-й групп.					

Необходимо отметить, что многие студенты не знают о методах скрининга, которые применяются для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАС и ФАСН (*вопрос 8-й*). Получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p=0,001$) (см. таблицу 7.4).

В анкете на *9-й вопрос* «обязательно ли направлять женщину в лечебное учреждение, специализирующееся на лечение алкогольных проблем», правильный ответ – «Нет». По данному вопросу не получено статистически значимое различие при сравнении показателей анкетированных обеих групп ($p=0,42$) (см. таблицу 7.4).

На *10-й вопрос* (см. таблицу 7.1) лучше ответили студенты после тренинга, что составило 77,9 и 80,5 %. Статистически значимых различий при сравнении групп не выявлено ($p=0,98$) (см. таблицу 7.4).

Ответ на *11-й вопрос* знают 24 (31,2 %) студента из 1-й группы, 27 (35,1 %) – из 2-й. По данному вопросу не выявлены статистически значимые различия при сравнении показателей ($p=0,83$) (см. таблицу 7.4).

На *вопросы с 12-го по 19-й* лучшие ответы получены по результатам анкет студентов после обучения в процентном соотношении, хотя статистически значимых различий при сравнении показателей всех анкетированных не выявлено ($p=0,75$; $p=0,99$; $p=0,88$; $p=0,73$; $p=0,95$; $p=0,86$; $p=0,80$; $p=0,75$) (см. таблицу 7.4).

На *20-й и 21-й вопросы* больше правильных ответов дали студенты 2-й группы. Это ещё раз показывает эффективность проведённого тренинга. Так, до тренинга правильно ответили 37,7 % студентов, после тренинга – 92,2 %. При сравнении 1-й и 2-й групп по 20 и 21-му вопросам получены статистически значимые различия ($p=0,001$ и $p=0,018$) (см. таблицу 7.4).

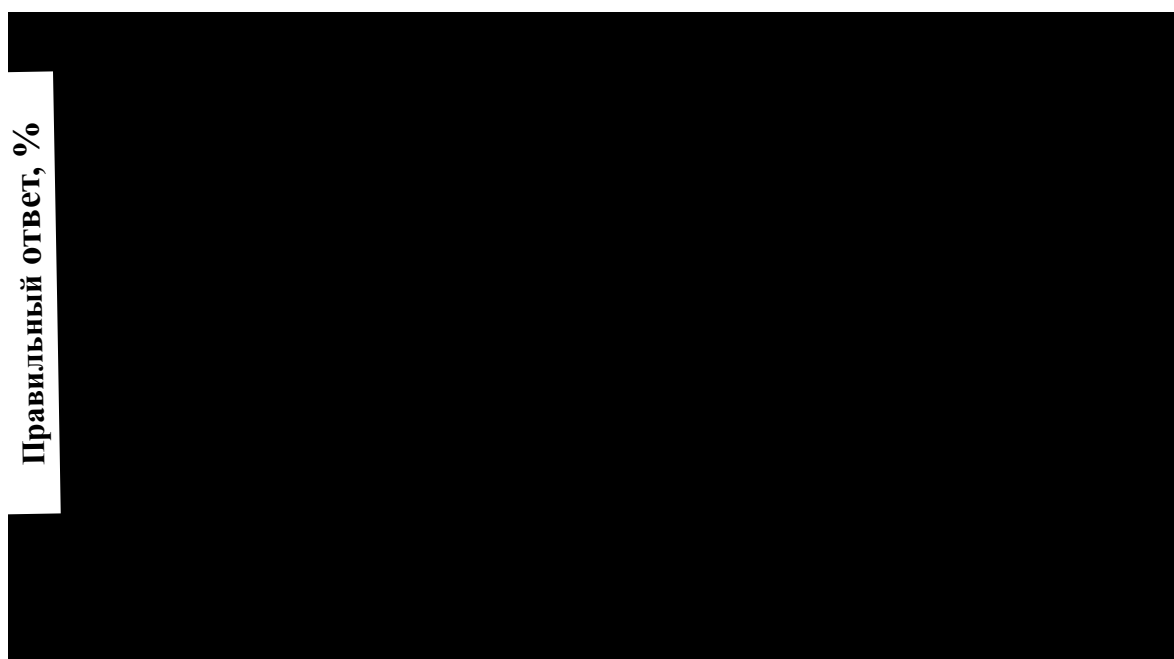
22-й вопрос указывает, что для детей с ФАС характерен низкий интеллект. Правильный ответ на *23-й вопрос* – «Нет». *24-й вопрос* посвящён тому, что своевременная диагностика и правильное ведение случая ФАС и ФАСН предотвращают вторичные нарушения у ребёнка, но не позволяют ребёнку с ФАС нормально успевать в обычной школе. На *25-й вопрос* правильный ответ дали 63 (81,8 %) студента из 1-й группы и 67 (87,0 %) – из 2-й группы. При сравнении

показателей групп по 22, 23, 24, 25-му вопросам статистически значимых различий не получено ($p=0,32$; $p=0,95$; $p=0,95$; $p=0,88$) (см. таблицу 7.4).

На 26-й вопрос лучше ответили студенты после тренинга. Так, правильный ответ дали 65 (84,4 %) студентов из 1-й группы и 71 (92,2 %) – из 2-й. На 27-й вопрос примерно одинаково ответили все анкетированные: каждый второй ответил верно. На 28-й вопрос студенты и до, и после тренинга ответили одинаково: 57,1 и 57,1 % соответственно. По 26, 27, 28-му вопросам, касающимся социального аспекта и поведенческих нарушений у ребёнка, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,89$; $p=0,79$; $p=0,89$) (см. таблицу 7.4).

Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод, что многие из студентов (каждый второй) недостаточно информированы в вопросах, касающихся клинических проявлений диагностики и лечения ФАС и ФАСН. На указанные вопросы правильно отвечали только каждый третий студент; 63,7 % студентов не знают, что алкоголь вызывает более тяжелые поражения плода, чем наркотики. Не знают ответов на вопросы, касающиеся инструментов скрининга для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАС и ФАСН, 70,1 % студентов.

В рисунке 7.2 показано, что студенты, прошедшие тренинг, лучше знают о пагубном влиянии алкоголя на плод. Это доказывает, что тренинг является эффективным методом обучения. Таким образом, вопрос о тератогенном влиянии алкоголя и других вредных факторов на плод должен быть внедрён в лекционный курс студентов; желательно посвящать этим вопросам не одно, а несколько практических занятий. Кроме того, должны быть созданы специальные программы обучения, касающиеся вопросам влияния вредных факторов на плод.



Вопрос

Рисунок 7.2 – Сравнительная характеристика результатов анкетирования студентов 4-го курса до и после тренинга по вопросам ФАС и ФАС:

■ – студенты 4-го курса после тренинга; ■ – студенты 4-го курса до тренинга

Следовательно, студенты, будущие врачи, информированные о последствиях влияния алкоголя на плод, независимо от того, какую они выберут специальность, помогут в профилактике рождения детей с пожизненными нарушениями, возникающими под воздействием алкоголя.

7.2 Отношение студентов Иркутского государственного медицинского университета к алкоголю и никотину

Употребление алкоголя и никотина студентами 5-го курса Иркутского государственного медицинского университета. Употребление алкоголя и табакокурение, как угроза здоровью на национальном уровне, в настоящее время вызывают озабоченность не только правительств большинства стран мира, но требуют решительных действий в глобальном масштабе. Данная проблема является основной причиной демографической катастрофы в России: молодежь все более втягивается в употребление алкоголя. Еще в 2002 г. было установлено, что 80,8 % городской молодежи в возрасте 11–24 лет употребляет алкоголь, в сельской местности – свыше

90 %. Девушки – будущие матери – не отстают от юношей. Регулярное потребление пива начинается с 12 лет, вина – с 15 лет, водки – в 16 лет (Личко А.Е., Битенский В.С., 1991).

Учеба в вузе относится к критическому периоду в плане приобщения человека к употреблению алкоголя (Голенков А.В., 1996; Голенков А.В., Андреева А.П., 2009). Это объясняется психологическими факторами, среди которых выделяют особенности личности (характера), высокий риск социальной дезадаптации (Иванов Н.Я., Личко А.Е., 1994; Личко А.Е., Битенский В.С., 1991), мотивацию потребления алкоголя (Завьялов В.Ю., 1988; Немчин Т.А., Цыцарев С.В., 1989).

О том, что «курить — здоровью вредить», знают все. Но мысли бросить курить просто из-за того, что это приносит вред здоровью, посещают людей довольно редко; можно сказать они приходят в голову в «самый последний момент». Пристрастившись к курению в раннем возрасте, очень трудно потом оставить эту привычку; бывает, что дома человек уже не курит, но в компании – всегда готов! Курящие женщины не задумываются о том, чтобы бросить курить до того момента, как начинают задумываться о потомстве. Многие даже и не представляют, сколько вреда в маленькой тонкой дамской сигарете с ментолом.

В зарубежной литературе отмечено, что ожидание от эффекта алкоголя отдельными авторами рассматривается как концептуальный подход к началу злоупотребления алкоголем и формированию алкогольной зависимости (Программа первоочередных мер государственной антиалкогольной политики. – М., август, 2006; Young R., Connor J., Ricciardelli L. et al., 2006; Ganaraja B., Kotian M., et al., 2007).

На сегодняшний день по данным ВОЗ проблемы, связанные с употреблением алкоголя и никотина, затрагивают здоровье, благополучие и безопасность всего молодого и взрослого населения; более того, влияют на национальное развитие.

Проблема «вредных привычек» остаётся одной из актуальных в наше время, и борьба с ними является главной задачей как для каждой личности, так и всего государства. В мире накоплен большой опыт в проведении успешных и эффективных программ профилактики факторов риска, влияющих на здоровье современно-

го человека. Повышение эффективности системы профилактики в злоупотреблении алкоголем является важнейшей функцией современной системы здравоохранения Российской Федерации.

Чем раньше будет проведена профилактика «вредных привычек» среди молодого поколения, тем быстрее удастся избежать печальных последствий (тяжелых заболеваний, инвалидности, разрушенных семей, самоубийств, рождению умственно отсталых детей и т.д.). Таким образом, можно будет повысить процент рождаемости здоровых детей и сохранить численность нашей нации.

На базе ИГМУ было проведено анонимное анкетирование 118 студентов 5-го курса; студенты были поделены на 2 группы:

1 группа (n=43) – студенты 5-го курса,

2 группа (n=75) – студентки 5-го курса.

Средний возраст студентов составил $22,6 \pm 0,9$. Отказов от анкетирования не было.

В анкетировании выявлялось отношение студентов 5-го курса к алкоголю и никотину. При этом использовалась анкета (см. ниже), которая состояла из 24 вопросов, позволяющих оценить поведение студентов по отношению к алкоголю и никотину. В анкете имеется вопрос, который дает возможность определить, какими видами контрацепции они пользуются. Особое внимание уделялось этому вопросу потому, что студентки, являясь женщинами репродуктивного возраста, могли забеременеть и, еще не зная об этом, употреблять спиртные напитки.

По результатам исследования отмечено, что после окончания университета каждый второй студент 5-го курса намерен выбрать хирургическую специальность, а каждая 3-я студентка – терапию. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Также каждая 5-я студентка и каждый 7-й студент намерены выбрать акушерство и гинекологию, хирургию и другие специальности (анестезиологию, дерматовенерологию, травматологию, кардиологию, иммунологию, неврологию и др.).

АНКЕТА (анонимная)

1. Пол: ☐ *м* ☐ *ж*
2. Возраст: _____
3. Курс: ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
4. Специальность, которую Вы намерены выбрать после окончания университета:
Хирургия Терапия Акушерство и гинекология (подчеркните) Другое _____ (укажите)
5. Живёте ли Вы половой жизнью? Да Нет (подчеркните)
6. Какие виды контрацепции Вы используете? КОК, барьерная, внутриматочные спирали, экстренная контрацепция, не использую (подчеркните)
7. Планируете ли Вы в ближайшее время беременность (для женщин)? Да Нет
8. Для женщин: принимаете ли Вы фолиевую кислоту последние 2-3 месяца: Да Нет
9. Курите ли Вы? Да Нет
10. Если курите, то сколько сигарет в день? _____
11. Какие сигареты Вы курите? лёгкие, суперлёгкие, крепкие
12. Употребляете ли Вы спиртные напитки? Да Нет
13. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?
Никогда 1 раз в месяц 2-4 раза в месяц 2-3 раза в неделю
14. Какие виды спиртных напитков Вы предпочитаете (нужное подчеркнуть)?
Водка Вино Пиво Коньяк Виски Шампанское Коктейли
15. Сколько доз алкоголя Вы употребляете по праздникам за один раз (вечер)?

**1-2
дозы**

**2-3
дозы**

**3-4
дозы**

**4-5
доз**

**5-6
доз**

**>6
доз**

1 доза алкоголя	=	350 мл слабого пива 5°	=	250 мл крепкого пива 7°	=	150 мл сухого вина 12°	=	100 мл крепкого вина 18°	=	45 мл водки 40°
--------------------	---	------------------------------	---	-------------------------------	---	---------------------------------	---	--------------------------------	---	-----------------------

16. Какое количество алкоголя Вам необходимо, чтобы почувствовать опьянение?
_____ доз (укажите в дозах!!!)
17. Не задумывались ли Вы, что Вам стоит меньше пить? Да Нет
18. Какая Ваша обычная доза алкогольных напитков за день?
1 — 2 3 — 4 5 — 6 7 — 8 8 — 9 >10
19. Как часто Вы употребляете 4 или больше доз за один раз?
Никогда 1 раз в месяц Ежедневно Ежедневно
20. Являлось ли когда-нибудь употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей? Да Нет
21. Бывали ли случаи, что Вы не могли вспомнить, что делали и говорили после предшествующей выпивки? Да Нет
22. Проникает ли алкоголь через фетоплацентарный барьер? Да Нет
23. Проникает ли алкоголь через гематоэнцефалический барьер? Да Нет
24. Влияет ли алкоголь на плод? Да Нет

Выявлено, что барьерные методы контрацепции выбирают в 1-й группе 69,8 % студентов и во 2-й группе – 40 % студенток. Комбинированные оральные контрацептивы принимают 29,3 % студенток. Планируют беременеть в ближайшее время 9,3 % женщин из 2-й группы. Из них 71,4 % принимают фолиевую кислоту. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

По полученным данным видно, что из 43 студентов курят 17 (39,5 %), из 75 студенток – 31 (41,3 %). Причём до 5 сигарет в день курят 29,4 % студентов и 58,1 % студенток; от 5 до 10 сигарет в день курят 58,8 % студентов и 38,7 % студенток; более 10 сигарет в день курят 11,8 % студентов и 3,2 % студенток. Все студенты курят в основном лёгкие и суперлёгкие сигареты. Так, 88,2 % студентов и 70,9 % студенток курят лёгкие сигареты, 11,8 и 29,1% – суперлёгкие. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

На вопрос «употребляете ли вы спиртные напитки?» положительный ответ дали 25 (58,1 %) студентов и 47 (62,7 %) студенток. По частоте употребления спиртных напитков получены следующие результаты: *1 раз в месяц* спиртные напитки употребляют 36 % студентов и 55,3 % студенток, *2–4 раза в месяц* – 48 % студентов и 38,3 % студенток. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп получены статистически значимые различия ($p<0,05$).

По виду спиртных напитков лидирующее место у студентов занимает пиво (84 %), у студенток – вино (74,5 %) ($p<0,05$). Крепкие спиртные напитки употребляют 96 % студента и 36,2 % студенток. Выявлено, что 28 % студентов и 36,2 % студенток предпочитают шампанское; кроме того, 20 % студентов и 31,9 % студенток могут употребить коктейли. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

В здравоохранении универсальной мерой алкоголя, называемой «одна доза», принято считать примерно 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°) (Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012).

По праздникам за один раз 1-2 дозы алкоголя могут употреблять 28 % студентов и 42,6 % студенток; 2-3 дозы – 24 % студентов и 23,4 % студенток; 3-4 дозы – 24 % студентов и 19,1 % студенток, 4-5 доз – 12 % студентов и 10,6 % студенток; 5-6 доз – один студент (4 %) и одна студентка (2,1 %); больше 6 доз – 2 человека из 1-й группы и одна студентка из 2-й группы ($p>0,05$).

На вопрос «какое количество алкоголя Вам необходимо выпить, чтобы почувствовать опьянение?» 35 % студентов и 53,2 % студенток ответили: от 1 до 3 доз спиртного (что не несёт вреда для здоровья). Также 65 % студентов и 46,8 % студенток указали, что для появления чувства опьянения им необходимо выпить от 3 до 5 доз алкоголя ($p>0,05$). Известно, что толерантность – это переносимость, т.е. способность употреблять алкоголь, не пьянея. Переносимость означает физическую адаптацию к алкоголю. Повышение толерантности также приводит к увеличению количества алкоголя, необходимого для облегчения абстинентного синдрома. На этой стадии потребление алкоголя обычно социально мотивируемо, в нем ищут психологического расслабления, стимуляции общения и поднятия настроения (Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012).

Необходимо отметить, что из тех студентов, которые употребляют алкоголь, 20 % студентов и 34,04 % студенток задумываются, что им стоит меньше пить. Обычная доза алкоголя составила 1-2 дозы у 76 % студентов и 51 % студенток, 3-4 дозы – у 20 % студентов 1-й группы и 42,6 % у студенток 2-й группы, 5-6 доз – только у одного студента (4 %) и трёх студенток (6,4 %) ($p>0,05$). Необходимо отметить, что индикатором риска употребления алкоголя, представляющего опасность или вред здоровью для женщин и мужчин любого возраста и подростков, является употребление 7 и более доз алкоголя (Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., 2012).

На вопрос «как часто Вы употребляете 4 и более доз алкоголя за один раз?» 36 % студентов и 63,8 % студенток ответили «никогда», 60 % студентов и 31,9 % студенток ответили «один раз в месяц», «еженедельно» – 4 % студентов и 4,3 % студенток. Как выявлено, ежедневно спиртные напитки не употребляет ни один из студентов. Отмечено, что у 21 % студентов 1-й группы и у 17,3 % студен-

ток 2-й группы употребление алкоголя являлось причиной телесных повреждений у самих себя и у других людей ($p>0,05$).

Также определено, что у 39,6 % студентов и 29,3 % студенток бывали случаи, что они не могли вспомнить, что делали и говорили после предшествующей выпивки ($p>0,05$).

В целом студенты показали хорошие знания по отношению вреда алкоголя на плод. Большинство из них информированы о возможности проникновения алкоголя через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры ($p>0,05$).

Таким образом, по результатам исследования выявлено, что каждый 3-й студент курит и более чем каждый 2-й употребляет спиртные напитки. Причём курят в основном лёгкие и суперлёгкие сигареты. По виду спиртных напитков лидирующее место у студентов занимает пиво (84 %), у студенток – вино (74,5 %). Крепкие спиртные напитки могут употреблять 96 % студентов и 36,2 % студенток. Отмечено, что процент курящих и употребляющих алкоголь студенток больше по сравнению со студентами.

Употребление алкоголя и никотина студентами 6 курса Иркутского государственного медицинского университета. Для сравнения проводилось анонимное анкетирование 162 студентов 6-го курса. Применялась та же анкета, что и для 5-го курса. Для удобства были выделены 2 группы:

1 группа ($n=48$) – студенты 6-го курса;

2 группа ($n=114$) – студентки 6-го курса (женщины репродуктивного возраста).

Средний возраст студентов составил $22,37\pm 1,6$, средний возраст студенток – $21,6\pm 1,3$. Отказов от анкетирования не было.

В анкетировании определялась частота употребления алкоголя и никотина. По результатам исследования отмечено, что после окончания университета примерно каждый 4-й студент и каждая 7-я студентка намерены выбрать хирургическую специальность. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп получены статистически значимые различия ($p<0,05$). Отмечено, что каждый 12-й

студент и каждая 5-я студентка желают в будущем быть терапевтами ($p>0,05$). Также каждый 24-й и каждая 6-я студентка намерены выбрать акушерство и гинекологию ($p>0,05$). Другие специальности (анестезиологию, дерматовенерологию, травматологию, кардиологию, иммунологию, неврологию и др.) намерены выбрать каждый второй студент и каждая вторая студентка ($p>0,05$).

На 5-й вопрос анонимной анкеты 97 % мужчин и 93 % женщин дали положительный ответ. Выявлено, что большинство студентов выбирают барьерные методы контрацепции. Так, в 1-й группе выбирают барьерные методы контрацепции 32 студента, во 2-й группе – 50 студенток: 66,6 и 43,8 % соответственно. Из 114 студенток 26 (22,8 %) принимают комбинированные оральные контрацептивы; внутриматочную спираль и экстренную контрацепцию используют всего 4 студентки (3,5 %). Необходимо отметить, что примерно каждая 3-я студентка не принимает контрацепцию; следовательно, эти женщины входят в группу риска по рождению детей с ФАС и ФАСН, если будут употреблять спиртные напитки и случайно забеременеют. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Планируют беременеть в ближайшее время 44 студентки (38,6 %). Из них только каждая вторая принимает фолиевую кислоту. Как известно, фолиевая кислота особенно важна при планировании беременности, т.к. она оказывает положительный эффект при закладке нервной трубки у плода, предупреждая пороки развития. Также играет важную роль в формировании плаценты.

Выявлено, что из 48 студентов курят 12 (25 %), из 114 студенток – 14 (12,2 %). Причём до 5 сигарет в день курят 5 студентов (41,6 %) и 6 студенток (42,8 %); от 5 до 10 сигарет в день курят 3 студента (25 %) и 6 студенток (42,2 %); более 10 сигарет в день курят 4 студента (33,4 %) и две студентки (14,4 %). Все студенты курят в основном лёгкие и суперлёгкие сигареты. Так, 75,6 % студентов и 63,2 % студенток курят лёгкие сигареты, 24,4 % студентов и 36,8 % студенток – суперлёгкие. При сравнении показателей 1-й и 2-й групп статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

На 12-й вопрос анонимной анкеты положительный ответ дали 30 студентов и 72 студентки: 62,5 и 63,1 % соответственно. По частоте употребления спиртных напитков получены следующие результаты: *1 раз в месяц* спиртные напитки употребляют 16 студентов (53,4 %) и 50 студенток (69,4 %); *2–4 раза в месяц* – 10 студентов (33,4 %) из 1-й группы и 10 студенток (13,3 %) из 2-й группы; *2–3 раза в неделю* – 2 студента (6,6 %) из 1-й группы и 6 студенток (8,3 %) из 2-й группы. Никогда не употребляли спиртные напитки 2 (6,6 %) студента и 6 студенток (8,3 %).

Лидирующее место у студентов занимают пиво и виски (60 %), у студенток – вино (55,4 %) ($p=0,05$). Из крепких спиртных напитков водку, коньяк, виски потребляют 33,4 % студентов и 15 % студенток. Выявлено, что студенты шампанское не употребляют, а 10,2 % студенток предпочитают шампанское по праздникам. Отмечено, что 2 (6,6 %) студента и 14 (19,4 %) студенток могут употребить коктейли.

По праздникам за один раз 1-2 дозы алкоголя могут употреблять 10 (33,4 %) человек из 1-й группы и 22 (30,6 %) – из 2-й группы; 2-3 дозы – 6 (20 %) студентов и 16 (22,2 %) студенток; 3-4 дозы – 4 (13,3 %) студента из 1-й группы и 6 (8,4 %) студенток из 2-й группы, 4-5 доз – 2 (6,7 %) парня и 20 (27,6 %) студенток; 5–6 доз – 4 студента (13,3 %) и 4 студентки (5,6 %); больше 6 доз – 4 человека из 1-й группы (13,3 %) и 4 студентки из 2-й группы (5,6 %) ($p>0,05$).

На 16-й вопрос анонимной анкеты 13,3 % студентов и 69,4 % студенток ответили: «от 1 до 3 доз спиртного». Также 26,6 % студентов и 36,1 % студенток указали, что для появления чувства опьянения им необходимо выпить от 3 до 5 доз алкоголя; больше 5 доз отметили 26,6 % студентов и 11,1 % студенток ($p>0,05$).

Важно указать, что из тех студентов, которые употребляют алкоголь, 40 % студентов и 30,5 % студенток задумываются, что им стоит меньше пить. Обычная доза составила 1-2 дозы алкоголя у 40 % студентов и 38,9 % студенток; 3-4 дозы – у 6,6 % студентов 1-й группы и 5,6 % – у студенток 2-й группы; 5-6 доз, 6-7 доз, 7-8 доз, 8-9 доз употребляют примерно одинаковое количество студентов (6,6%

студентов 1-й группы и 3,6 % студенток 2-й группы). Больше 10 доз могут употреблять 4 студента (13,3 %) и 4 студентки (5,5 %) ($p>0,05$).

На 19-й вопрос анонимной анкеты 4 (13,3 %) студента и 38 (52,8 %) студенток ответили «никогда», 22 (73,3 %) студента и 30 (41,7 %) студенток ответили «один раз в месяц», «еженедельно» – 2 (6,7 %) студента, «ежедневно» – 2 (6,7 %) студента и 4 (5,5 %) студентки. Отмечено, что у 53,3 % студентов 1-й группы и у 8,3 % студенток 2-й группы употребление алкоголя являлось причиной телесных повреждений у самих себя и у других людей ($p>0,05$).

Также определено, что у 33,3 % студентов и 27,7 % студенток бывали случаи, что они не могли вспомнить, что делали и говорили после предшествующей выпивки ($p>0,05$).

Вызывает удовлетворение то, что в целом студенты показали хорошие знания о вреде алкоголя на плод. Большинство из них информированы о возможности проникновения алкоголя через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры ($p>0,05$).

Таким образом, по результатам исследования выявлено, что после окончания университета студенты исследуемых групп в основном выбирают такие специальности, как хирургия и терапия. Большинство из них выбирают барьерные методы контрацепции. Планируют беременеть в ближайшее время 38,6 % студенток. Из них только каждая вторая принимает фолиевую кислоту. Курят лёгкие и суперлёгкие сигареты каждый 4-й студент и каждая 7-я студентка. Употребляют алкоголь 62,5 % студентов и 63,1 % студенток. По частоте употребления спиртных напитков *1 раз в месяц* употребляют примерно каждый второй студент и студентка. По виду спиртных напитков лидирующее место у студентов занимают пиво и виски (60 %), у студенток – вино (55,4 %) ($p=0,05$). Из крепких спиртных напитков потребляют водку, коньяк, виски 33,4 % студентов и 15 % студенток. Задумываются о том, что им стоит меньше пить, 40 % студентов и 30,5 % студенток. Также определено, что у 33,3 % студентов и 27,7 % студенток бывали случаи амнезии после предшествующей выпивки. Большинство из студентов информиро-

ваны о возможности проникновения алкоголя через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Пугает то, что более чем каждая вторая студентка (женщина репродуктивного возраста) может забеременеть и, не зная, что беременна, употреблять спиртные напитки. Следовательно, они могут войти в группу высокого риска по рождению детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений, которые являются основной причиной умственной отсталости у детей.

Результаты исследования показали, что употребление алкоголя и никотина является распространенной и актуальной проблемой среди опрошенных студентов, которая требует дальнейшего изучения. Планируется анкетирование студентов немедицинских высших учебных заведений, что позволит получить более достоверные данные о распространении этой проблемы среди молодого населения Иркутска, выявить структуру данной патологии и спланировать подходы к ее возможному решению.

В заключение хочется отметить, что влияние алкоголя на здоровье людей может быть крайне негативным и приводить к таким катастрофическим последствиям, как формирование полной интеллектуальной неполноценности в случаях тяжёлого ФАС. Особую актуальность тема вредных последствий от алкоголя принимает в разрезе воздействия на ещё нерождённого ребёнка, на его здоровье и будущие перспективы. Необходимо привлечение внимания специалистов и исследователей разного медицинского и социального профиля к столь значимой для благополучия будущих поколений нашей страны и всего мира проблеме. Важность проблемы на мировом уровне подтверждается инициацией ВОЗ международного исследования по распространённости ФАСН и перинатального воздействия алкоголя на плод более чем в 10 странах мира (Ялтонская А.В., Ялтонский В.М. и соавт, 2014).

Таким образом выявлено, то что большинство врачей (врачи акушеры-гинекологи, неонатологи, детские психиатры, педиатры, детские неврологи) недостаточно информированы о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод, в

частности о проблеме фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра нарушений.

По результатам исследования отмечено, что лучше в данных вопросах ориентируются неврологи, меньше – акушеры–гинекологи и студенты. Из этого следует, что необходимо разработать эффективные методы обучения врачей и студентов с включением вопросов ФАС и ФАСН в циклы последипломного образования врачей всех специальностей и в учебную программу студентов высших учебных заведений.

Крайне важным является обучение врачей акушеров-гинекологов, наркологов, клинических психологов и других специалистов, работающих с женщинами, страдающими алкогольной зависимостью, женщинами детородного возраста и беременными женщинами, стратегиям скрининга факторов риска (алкоголизация сексуально активных женщин на фоне отсутствия надёжной контрацепции, наличие ребёнка с ФАС и ФАСН и других) и проведению специфических профилактических вмешательств.

Также важно обучение неонатологов, педиатров, неврологов, психиатров методам диагностики, лечения детей с ФАС и ФАСН и оказания помощи их семьям.

Необходимо отметить, если врач будет владеть информацией о последствиях влияния алкоголя на плод, проводить скрининг пациенток на возможное употребление алкоголя, население тоже получит должную и грамотную информацию о вреде алкоголя во время беременности. Это поможет в профилактике рождения детей с пожизненными нарушениями под воздействием алкоголя, которые не проходят с возрастом и являются главной причиной нарушений умственного развития.

По результатам исследования можно сделать вывод, что многие из студентов недостаточно информированы в вопросах, касающихся клинических проявлений ФАС и ФАСН, плохо ориентируются в вопросах диагностики и лечения ФАС и ФАСН; не знакомы с инструментами скрининга для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАС и ФАСН.

Доказано, что студенты, прошедшие тренинг, лучше знают о пагубном влиянии алкоголя на плод. Это подтверждает, что тренинг является эффективным методом обучения.

Всё вышеописанное свидетельствует о том, что употребление алкоголя и никотина является распространённой и актуальной проблемой и требует дальнейшего изучения.

Важным результатом исследования является выявление факта низкой информированности врачей, студентов и других медицинских и социальных работников в отношении негативных последствий употребления алкоголя во время беременности и ФАСН и недостатка образовательных программ по данной тематике, а также современной научно-методической литературы, отвечающей запросам клинической практики.

Информирование медицинских работников о тяжёлых последствиях воздействия алкоголя на плод, обучение врачей навыкам диагностики ФАС и ФАСН, а также широкого круга специалистов по вопросам оказания целенаправленной помощи лицам с ФАСН и их семьям является важным и крайне необходимым шагом для России.

7.3 Методы лечебно-профилактических мероприятий для беременных. Перинатальные риски по рождению детей с врождёнными аномалиями развития, ФАС и ФАСН

В 2014 году, 9 сентября – в 9 день девятого месяца года*, по случаю Международного Дня профилактики фетального алкогольного спектра нарушений у детей; Европейский альянс ФАСН проводил информационную кампанию «Слишком мал, чтобы пить».

Международное сотрудничество в этот день осуществлялось с помощью кампании, зародившейся в группе Фабрика из исследовательского центра информационной группы Бенетон. Эта кампания осуществлялась для того, чтобы повы-

*День выбран для напоминания важности здоровья на весь период беременности – около девяти месяцев.

ситель информированность о рисках возникновения у детей ФАСН, который порождает спектр пожизненных осложнений из-за необратимых нарушений головного мозга, вызванных употреблением алкоголя матерью во время зачатия и беременности. Эти нарушения включают в себя различные по тяжести врожденные дефекты, проблемы обучения, поведения, психические заболевания. Исследования показывают, что в развитых странах со средним уровнем потребления алкоголя примерно 1-2 % населения страдают ФАСН (США); в некоторых странах Европы эти показатели выше (около 3 %). Есть на планете социально неблагополучные места с более высоким потреблением алкоголя и высокой распространенностью ФАСН (Южная Африка). В России уровень потребления алкоголя высок; исследования показывают, что в городах более 90% женщин детородного возраста употребляют алкоголь в больших количествах и, зачастую, не предохраняются. Исследования по распространенности ФАСН среди населения РФ не проводились.

Фетальный алкогольный спектр нарушений полностью предотвратим (100%), если не принимать алкоголь во время зачатия и беременности. К сожалению, практика свиданий у молодых людей включает совместное распитие шампанского, вина, пива и даже водки.

Кампания «слишком молоды, чтобы пить» объединила вокруг себя 40 организаций из 30 стран. В этот день наглядные материалы с изображением новорожденных детей с патологиями ФАС и ФАСН убеждали в опасности принятия алкоголя во время беременности.

Основные цели кампании «слишком молоды, чтобы пить» заключались в следующем:

повысить настороженность и информированность о вреде алкогольных напитков во время беременности в обществе и среди людей детородного возраста;

распространять достоверную научную информацию о рисках употребления алкоголя во время беременности;

помочь женщинам и дать им большие возможности для осознания и грамотного выбора, а также настроить друзей, семью и общество на поддержку отказа от алкоголя во время беременности.

Кампания «слишком молоды, чтобы пить» вовлекает многие организации и родителей детей с ФАСН. «Как приемная мать троих детей с ФАСН, я вижу их ежедневную борьбу с трудностями в школе и социальных отношениях. Я работаю для того, чтобы предотвратить это у других детей», – говорит Диана Блэк, – председатель Европейского альянса по профилактике ФАСН (она также является советником профилактической кампании, проводящейся в Тревизо (Венето, Италия)).

Двадцать пять лет в Америке активно работает «Национальная организация по фетальному алкогольному синдрому» для того, чтобы привнести ФАСН в общественную жизнь. «Каждый человек хотел бы думать, что ФАСН может затронуть только других людей, но не его самого», – говорит Катлин Митчелл, – вице-президент NOFAS и мать ребенка с фетальным алкогольным синдромом. В США каждый год рождается примерно 40 000 детей с ФАСН; и чрезвычайно важно, чтобы общество работало слаженно для того, чтобы 1 из 100 родившихся детей в этой стране не имел предотвратимых врожденных дефектов, связанных с употреблением алкоголя.

«ФАСН – это международная проблема, которая требует международных решений. До сих пор среди всех европейских стран только Франция предоставляет информирующий знак на алкогольных напитках. Мы надеемся, что Европейская комиссия будет более активна в этом вопросе», – говорит Марианн Скар, – генеральный секретарь Альянса по политике в сфере алкоголя (из сообщения Е.А. Ворониной, 2014).

В России деятельность по профилактике ФАСН проводится в Москве, Санкт-Петербурге, Н. Новгороде, Иркутске, Тольятти, среди народов Севера. В Москве работает Координационный совет по профилактике вредного воздействия алкоголя и ФАСН (<http://www.mednet.ru/ru/koordinaczionnyj-sovet-po-profilaktike-vreda-zdorovyu-ot-alkogolya-i-fetalnogo-alkogolnogo-sindroma.html>).

Хочется отметить, что 9 сентября 2014 года, в Международный день профилактики и знаний о ФАСН по инициативе доцента кафедры педиатрии Университета Оклахомы Т.Н. Балашовой (координатора международного проекта ФАС и

ФАСН), ассистента кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков канд. мед. наук А.Ю. Марьянн, доцента кафедры педиатрии № 1 ИГМУ Т.С. Крупской и заведующего кафедрой педиатрии №1 профессора Н.Н. Мартынович в ИГМУ прошла интерактивная образовательная акция.

Акция была подготовлена студентами 5 и 6-го курсов педиатрического факультета и преподавателями кафедры педиатрии №1 А.С. Ваняркиной, Т.В. Борзуновой и Ю.П. Съемшиковой. Активное участие в акции приняли студенты 4-го курса лечебного факультета, преподаватели кафедры детских болезней И.С. Самборская, О.И. Птичкина.

Студенты представили мультимедийную презентацию по проблеме ФАС и ФАСН, ролевою презентацию клинического случая, провели командную викторину и решение кроссворда по тематике ФАС.

По окончании у входа в Ивано-Матренинскую детскую больницу был организован флэш-моб под всемирным логотипом «СЛИШКОМ МАЛ, ЧТОБЫ ПИТЬ».

23–24 сентября 2014 г. в ИГМУ состоялась научно-практическая российско-американская конференция «Здоровый образ жизни и профилактика медико-социальных проблем у будущих поколений». В конференции приняли участие руководитель аппарата уполномоченного по правам ребенка в Иркутской области Татьяна Афанасьева, педиатры, акушеры-гинекологи, неонатологи, психотерапевты, неврологи, психологи Иркутска и Иркутской области, Центра наук о здоровье Университета Оклахомы (США).

В первый день работы конференции были заслушаны доклады сотрудников кафедр ИГМУ (педиатрии №1, акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, психиатрии, нервных болезней), Иркутской государственной областной детской клинической больницы, руководителя и соруководителя Центра по жестокому обращению с детьми Центра наук о здоровье Университета Оклахомы.

Особый интерес в плане обмена опытом для врачей практического здравоохранения представляли доклады наших американских коллег Т.Н. Балашовой

(доцента кафедры педиатрии Университета Оклахомы) и Б.Боннер (директора Центра по жестокому обращению с детьми Университета Оклахомы).

Не менее насыщенным по своей информативности с практической точки зрения был и второй день работы конференции, полностью посвященный тренингам по проблемам диагностики, лечения и профилактики фетального алкогольного синдрома новорожденных, а также жестокого обращения с детьми. Тренинги провели американские коллеги, доценты и профессора кафедры педиатрии Центра наук о здоровье Университета Оклахомы. Особое внимание привлек тренинг по диагностике и лечению фетального алкогольного синдрома новорожденных, проведенный Мэри Стокетт (Университет Оклахомы).

Заключение

В настоящее время одним из актуальных вопросов в акушерстве является употребление алкоголя в пренатальном периоде. Регулярное и эпизодическое употребление слабоалкогольных напитков во время беременности опасно не только для матери, но и для плода (Скосырева А.М, 1980; Кирющенко А.П., 1986; Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. и соавт. 1990; Sutherland R.J. et al., 1997).

Ряд авторов в своих работах показывают, что дети, рожденные от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, подвержены целому ряду нервных и психических расстройств, хуже развиваются и чаще болеют (Солонский А.В., 2006; Солонский А.В., 2008; Микиртумов Б.Е., 2001; Коновалова В.В. и соавт., 2009; Кузнецова Т.А. и соавт., 2011; Olson H.C. et al., 1992 Reily E.P. et al., 2005).

Употребление матерью алкоголя во время беременности наносит вред плоду за счёт воздействия продуктов распада алкоголя в единой системе циркуляции крови «мать – плод», дезорганизуя весь обмен веществ. В некоторых источниках указывается на токсичность воздействия алкоголя, употребляемого женщиной во время беременности, на плод и возможность формирования у ребенка уродств и предрасположенности к нервным и психическим расстройствам в будущем. Описано, что дети, подвергшиеся в период беременности воздействию алкоголя, капризны и неуравновешенны, невнимательны и непоседливы, отстают в развитии от своих сверстников и плохо учатся (Лежепекова Л. Н., 1981; Дементьева Г.М. и соавт., 1984; Тиганов А.С., 1999; Гуммель К.К. и соавт., 2007).

Анализ литературы показывает, что проблема употребления слабоалкогольных напитков (пиво, сухие вина, шампанское) в малых дозах во время беременности в России малоизучена, поэтому является актуальной, перспективной и будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

В исследовании изучено влияние различных доз алкоголя до и во время беременности на гестационный процесс у 545 женщин, состояние плода, здоровье 209 новорожденных и 209 детей первого года жизни. Женщины были родоразрешены в областном перинатальном центре Иркутска за период с 2012 по 2014 гг. Оценка медико-биологических данных, особенностей клинико-лабораторных показателей гестационного процесса и родоразрешения проводилась в сравнительных группах.

Группы формировались на основании факта употребления алкоголя во время беременности:

1 группа (n=261) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=284) – женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло от 1 до 11 доз (350 – 3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

В клиническое наблюдение входило 209 женщин:

I группа (n=101) женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности (контрольная группа);

II группа (n=108) женщины, употреблявшие алкогольные напитки во время беременности от 1 до 11 доз (350–3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Аналогично были сформированы группы НР, родившихся от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, и матерей, которые не употребляли алкоголь в пренатальном периоде:

I группа (n=101) – НР, родившиеся от матерей, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа).

II группа (n=108) – НР, родившиеся от пьющих матерей, у которых употребление алкоголя за время беременности составляло от 1 до 11 доз (350–3 850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Следует отметить, что ***в зависимости от принятой дозы алкоголя*** пьющих женщин поделили на мало и умеренно пьющих.

В итоге женщины были разделены на три группы:

1 группа (n=101) – женщины, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа, непьющие);

2 группа (n=75) – мало пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского.

3 группа (n=33) – умеренно пьющие женщины, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до ≤ 3850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Таким же образом на три группы были разделены НР:

1 группа (n=101) – НР, родившиеся от матерей, которые ни разу в течение беременности не употребляли спиртные напитки (контрольная группа);

2 группа (n=75) – НР, родившиеся от мало пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составляло ≤ 2 дозам, или ≤ 750 мл в форме пива, сухих вин и шампанского;

3 группа (n=33) – НР, родившиеся от умеренно пьющих матерей, у которых за время беременности употребление алкоголя составило > 2 и ≤ 11 доз (от > 750 до ≤ 3850 мл) в форме пива, сухих вин и шампанского.

Такое деление обследованных, позволяет детально изучить влияние алкоголя на развитие осложнений течения беременности, нарушений в системе «мать-плод» и у новорожденного.

Анализ полученных данных проводили в несколько этапов. На *первом этапе* проводили опрос беременных женщин и женщин в послеродовом периоде (анамнез, социодемографические показатели, употребление алкоголя, другие вредные привычки, планирование семьи, методы контрацепции, прием витаминов, питание женщины до и во время беременности).

Перед исследованием у женщин, чтобы не ущемлять их права, получали информированное согласие на основании приказа МЗ РФ № 266 от 19.06.03 г. Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ».

Для выявления факта употребления алкоголя до и во время беременности и определения группы и степени риска применяли опросники (инструменты скрининга) ТОСО (T-ACE), ТОПАС (TWEAK), АУДИТ (AUDIT).

На *втором этапе* проводили клинико-лабораторное обследование беременных, женщин в послеродовом периоде и их НР; на *третьем* – ретроспективный анализ историй родов женщин и НР; на *четвёртом* – клиническое обследование детей в возрасте 6 и 12 месяцев, фотографирование детей с подтверждённым диагнозом («Фетальный алкогольный синдром» и «Фетальный алкогольный спектр нарушений»). На *пятом этапе* осуществляли статистический анализ полученных данных.

Было выявлено, что по возрастному составу группы статистически не различались ($p>0,05$).

Показано, что социальный статус женщин, которые ни разу не употребляли алкогольные напитки во время беременности (89,11 %), был более благоприятным по сравнению с женщинами, которые употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах (74,67 %) ($p_{1-2}=0,04$). Установлено, что у женщин, которые употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах (56,00 %), зарегистрированных браков было меньше, по сравнению с группой контроля (76,24 %) ($p_{1-2}=0,038$).

Таким образом, выявлено, что женщины, которые ни разу не употребляли алкогольные напитки во время беременности, имели более благоприятный социальный статус и больше зарегистрированных браков по сравнению с женщинами, употреблявшими алкоголь во время беременности в малых дозах.

При анализе полученных данных по акушерско-гинекологическому анамнезу и экстрагенитальной патологии статистически значимых различий не было выявлено ($p>0,05$).

По результатам исследования установлено, что женщины, которые употребляли алкоголь во время беременности, достоверно чаще употребляли алкоголь и до беременности ($p_{1-2}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$). Женщины, не употреблявшие алкоголь во время беременности, сравнительно меньше

употребляли алкоголь и до беременности, а именно в дозе ≥ 3 ($p_{1-3}=0,031$). Также получено, что женщины, мало пьющие во время беременности, и до беременности предпочитали употребление алкоголя в малых дозах (≤ 2 дозам) по сравнению с умеренно пьющими женщинами, которые так же, как и до беременности, употребляли алкоголь ≥ 3 дозам ($p_{2-3}=0,004$).

Было установлено, что беременность не планировали 80,19 % женщин из контрольной группы, 93,33 % – из группы мало пьющих и 87,88 % – из группы умеренно пьющих женщин. Показано, что у мало пьющих женщин беременность чаще была незапланированной по сравнению с непьющими ($p_{1-2}=0,035$).

Достоверно чаще витамины принимали непьющие женщины (50,49 %) по сравнению с мало пьющими (22,67 %), ($p_{1-2}=0,016$).

Таким образом, следует отметить, что женщины репродуктивного возраста, употреблявшие алкоголь и не применявшие надёжную контрацепцию, входят в группу акушерского и перинатального риска по рождению детей с умственной отсталостью, неврологическими нарушениями, пороками развития, ФАС и ФАСН.

Также было проведено исследование сочетанного употребления алкоголя и табака женщинами до и во время беременности.

В результате было выявлено, что *до беременности* мало и умеренно пьющие женщины курили достоверно чаще, чем непьющие ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$). Также установлено, что *во время беременности* мало и умеренно пьющие женщины достоверно чаще курили, чем непьющие ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,002$), причём умеренно пьющие женщины значимо чаще курили, чем мало пьющие ($p_{2-3}=0,04$).

До беременности ежедневно или эпизодически менее 10 сигарет в день курили все женщины контрольной группы, 77,78 % женщин из группы мало пьющих и 66,67 % – из группы умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,004$).

При анализе результатов, полученных от курящих *во время беременности женщин* выявлено, что ежедневно или эпизодически менее 10 сигарет в день курили все женщины из группы непьющих, 84,38 % – из группы мало пьющих женщин и 79,17 % – из группы умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$).

По результатам опросника АУДИТ алкоголь **2-4 раза в месяц** до

беременности употребляли 9,96 % женщин контрольной группы и 20,42 % женщины 2-й группы ($p<0,05$). Было выявлено, что более чем каждая вторая беременная в сочетании с алкоголем **курила** (51,76 %). Для сравнения: в группе контроля курили 18,39 % беременных ($p<0,05$). Установлено, что **медицинский аборт** чаще встречался в группе женщин, употреблявших алкогольные напитки в пренатальном периоде (48,94 %), в отличие от группы контроля, где этот показатель составил 26,82 % ($p<0,05$).

Выявлено, что многие женщины во время беременности страдают **анемией**, но статистически значимо больше – в группе пьющих беременных. Так, в группе контроля этот показатель составил 40,23 %, а в группе женщин, употреблявших спиртные напитки во время беременности, – 48,24 % ($p<0,05$). Из врождённых пороков развития у плода значимым оказался **ВПС плода**. При УЗИ в III триместре беременности диагноз ВПС плода был поставлен 9,96 % пьющим беременным, тогда как в группе контроля – 1,41% ($p<0,05$).

Из осложнений родовой деятельности наиболее значимыми и информативными признаками были **аномалии родовой деятельности и дискоординированные сокращения мышцы миометрия** (в группе непьющих женщин 3,07 % и в группе пьющих – 6,34 %; $p<0,05$).

При анализе осложнений в послеродовом периоде получено, что информативным и значимым признаком явилась **субинволюция матки**, что в группе контроля составило 11,6 % и в группе пьющих женщин – 19,54 % ($p<0,05$). Что касается **пола новорождённого**, то девочки преобладали в группе контроля (46,74 %), а мальчики – в основной группе (58,87 %) ($p<0,05$).

Недоношенность гестационного возраста была выявлена у 4,78 % новорождённых группы контроля и 10,95 % – у детей, рождённых от пьющих женщин. Полученные данные доказывают влияние алкоголя на степень зрелости и развития плода ($p<0,05$).

Тяжёлое состояние новорождённого диагностировано у 0,8 % детей контрольной группы и у 8,48 % детей, рождённых от женщин, употреблявших алкоголь в пренатальном периоде. Тяжёлое состояние новорождённого могло быть

обусловлено гипоксическими проявлениями, которые, в свою очередь, могут быть связаны с анемией, АРД, недоношенностью ($p<0,05$).

Исследования показали, что у социально благополучных женщин, которые за время беременности *употребляли слабоалкогольные напитки в сочетании с курением* (анамнез, течение гестационного процесса и послеродового периода, состояние системы ПОЛ-АОЗ, биоэлементного статуса), достоверно различались от показателей группы контроля и группы социально благополучных женщин, которые употребляли алкоголь, но не курили ($p<0,05$). Причём у последних также достоверно отличались показатели от показателей контрольной группы ($p<0,05$).

В результате исследования диссертантом выявлено, что в первой половине беременности концентрация ТТГ была достоверно ниже в группе мало пьющих женщин ($2,77\pm 1,03$ mIU/ml) по сравнению с таковой у женщин группы контроля ($2,79\pm 1,76$ mIU/ml) и достоверно ниже у умеренно пьющих женщин ($2,75\pm 0,98$ mIU/ml) по сравнению с мало пьющими ($2,77\pm 1,03$ mIU/ml) ($p_{1-2}=0,003$; $p_{2-3}=0,03$). Во второй половине беременности, напротив концентрация ТТГ была достоверно выше в группе мало пьющих женщин ($3,20\pm 0,70$ mIU/ml) по сравнению с группой контроля ($2,67\pm 1,00$ mIU/ml) и также достоверно ниже концентрация этого гормона была у умеренно пьющих женщин ($2,65\pm 1,14$ mIU/ml) по сравнению с мало пьющими ($3,20\pm 0,70$ mIU/ml) ($p_{1-2}=0,007$; $p_{2-3}=0,04$). В послеродовом периоде отмечено, что концентрация ТТГ была достоверно ниже в группах умеренно и мало пьющих женщин ($2,568\pm 1,122$ mIU/ml; $2,643\pm 0,804$ mIU/ml) по сравнению с таковой у женщин группы контроля ($2,826\pm 2,368$ mIU/ml) и достоверно ниже у мало пьющих женщин по сравнению с умеренно пьющими ($p_{1-2}=0,001$; $p_{2-3}=0,02$; $p_{1-3}=0,0001$).

По результатам исследования концентрация **трийодтиронина свободного (Т3)** в первой половине беременности и в послеродовом периоде была статистически значимо выше в группе умеренно пьющих женщин по сравнению с мало пьющими ($p_{2-3}=0,004$; $p_{2-3}=0,004$), а также в послеродовом периоде содержание св. Т3 была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p_{1-3}=0,002$).

Данные показывают, что в первой, второй половинах беременности и в послеродовом периоде концентрация св. Т4 была статистически значимо выше в группе мало пьющих женщин по сравнению с женщинами группы контроля ($p_{1-2}=0,003$; $p_{1-2}=0,0006$; $p_{1-2}=0,02$). У умеренно пьющих женщин концентрация св. Т4 во второй половине беременности была статистически значимо ниже, чем у женщин в группы контроля ($p_{1-3}=0,0001$). Во второй половине беременности и в послеродовом периоде значения этого показателя в группе мало пьющих женщин статистически значимо превышали значения в группе умеренно пьющих ($p_{2-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,00001$). Полученные данные показывают, что содержание св. Т4 в первой половине беременности превышало норму во всех группах, но более высокие значения его были у пьющих по сравнению с показателями непьющих женщин. Во второй половине беременности концентрация гормона снижалась до нормы в контрольной группе и группе умеренно пьющих женщин и почти в 3 раза повысилась в группе мало пьющих женщин; в послеродовом периоде значение св. Т4 не превышало норму.

Можно сделать вывод, что концентрация св. Т4 статистически значимо возрастает под влиянием слабоалкогольных напитков в первой, во второй половинах беременности и в послеродовом периоде, особенно у мало пьющих женщин по сравнению с показателями контрольной группы.

Для выявления морфологических изменений в плаценте автором диссертации были проанализированы результаты 49 патогистологических исследований плаценты у женщин, которые ни разу не употребляли алкоголь в течение всей беременности, и 63 патогистологических исследования плаценты у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности в малых ($n=42$) и умеренных дозах ($n=21$).

Плацента была без патологических изменений и соответствовала сроку гестации у 40,82% женщин контрольной группы, 21,43% – группы мало пьющих и 23,81% – умеренно пьющих женщин ($p>0,05$). Таким образом, анализ гистологических результатов последов позволяет сделать вывод о том, что употребление небольших доз слабоалкогольных напитков во время беременности

в форме пива, сухих вин и шампанского не приводит к структурным изменениям в плаценте и нарушению фетоплацентарной системы, несмотря на имеющиеся изменения в метаболических системах.

Процессы ПОЛ играют важную роль в патогенезе осложнений беременности. Для изучения влияния алкоголя на течение беременности, плод и состояние новорождённого проведено обследование 201 беременной женщины (93 непьющих, 75 мало и 33 умеренно пьющих женщин).

Активность ПОЛ оценивалась по содержанию продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов, ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; малонового диальдегида), кетодиенов и сопряжённых триенов в сыворотке крови. Одновременно проводилась оценка общей антиокислительной защиты по уровню антиокислительной активности крови и содержанию в ней ретинола, α -токоферола, глутатиона и дисульфидных групп.

По результатам исследования установлено, что исходный уровень показателя **двойные связи (Дв.св.)**, характеризующего степень ненасыщенности плазмы крови изолированными двойными связями, у групп мало и умеренно пьющих женщин был почти одинаковым, но несколько ниже по сравнению с показателями группы контроля ($p > 0,05$). В процессе ПОЛ параметр, отражающий появление сопряженных двойных связей (**диеновые конъюгаты, ДК**), статистически значимо снижался у мало пьющих женщин по сравнению с женщинами контрольной группой ($p_{1-2} = 0,03$). Если проанализировать появление сопряженных связей в процессе неферментативного окисления жирных кислот у всех трёх групп беременных, то эта разность будет частично нивелирована и иметь обратную величину ($p > 0,05$).

При рассмотрении концентрации ТБК-АП (соединений, образующихся при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой), МДА необходимо отметить, что концентрация этого соединения в плазме крови у беременных, употреблявших спиртные напитки в малых и умеренных дозах, выше на 60,4 % аналогичной величины для непьющих женщин ($p_{1-3} = 0,00003$; $p_{1-2} = 0,0003$).

Несмотря на то, что в диссертации было установлено достоверное повышение только одного показателя ПОЛ у мало и умеренно пьющих женщин, это является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма, тем более что разнообразные продукты перекисидации липидов, в которые входят ТБК-АП, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры.

На фоне активации ПОЛ у пьющих женщин (особенно у умеренно пьющих) отмечается достоверное снижение уровня общей **антиокислительной защиты (АОЗ)** на 26,7 % от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону оксидативного стресса ($p_{1-3}=0,005$; $p_{1-3}=0,007$).

Отмечено, что значение **α -токоферола** примерно одинаково у женщин контрольной группы и группы мало пьющих женщин, но несколько выше у умеренно пьющих, хотя значение этого показателя в исследуемых группах не выходило за пределы нормы ($p_{1-3}=0,02$). Также показано, что в группе мало пьющих женщин концентрация альфа-токоферола достоверно ниже, чем в группе умеренно пьющих ($p_{2-3}=0,0006$).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах женщин, употреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2 % концентрации **ретинола**. Получены статистически значимые различия при сравнении показателей контрольной группы с показателями мало и умеренно пьющих женщин (ретиноевая кислота оказывает морфогенетическое действие, а ее дефицит может приводить к порокам развития плода) ($p_{1-2}=0,0007$; $p_{1-3}=0,00002$).

Настораживает при анализе редокс-статуса хоть и незначительное, но снижение у пьющих беременных и рожениц активности одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма – СОД ($p_{1-2}=0,025$; $p_{1-3}=0,033$).

Важно отметить, что в группе мало пьющих беременных и рожениц отмечается достоверное снижение концентрации на 6,2 % важнейшего клеточного метаболита, восстановленного глутатиона (GSH), по сравнению с контролем. С учётом того, что восстановленная форма глутатиона участвует в нейтрализации оксидантов и в процессах транспорта веществ через мембраны оказывает антиоксический эффект и др. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009; Lash L.H., 2007), снижение его концентрации у женщин, употреблявших спиртные напитки, без сомнения, является негативным фактором. Также отмечено, что достоверно выше у мало пьющих женщин становится концентрация окисленного глутатиона (GSSG) по сравнению с женщинами группы контроля ($p_{1-2}=0,02$).

По результатам исследования выявлено, что значение глутатионредуктазы снижалось в группе пьющих женщин, но достоверно ниже оно оказалось в группе мало пьющих: $963,83 \pm 380,11$ мкмоль в мин/л в контрольной группе, $758,49 \pm 382,85$ мкмоль в мин/л – в группе мало пьющих и $821,49 \pm 387,62$ – в группе умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,0007$).

Также были исследованы концентрации некоторых компонентов системы ПОЛ-АОЗ у 130 женщин *в послеродовом периоде*, которые употребляли слабоалкогольные напитки в перинатальном периоде. После естественного родоразрешения на 3-4 день у рожениц натощак брали кровь и получали плазму, в которой определяли показатели системы ПОЛ-АОЗ по той же технологии, что и у беременных.

Следует отметить, что в исследовании участвовали женщины, которых обследовали во время беременности (1 группа (контрольная) – 62 непьющие женщины, 2 группа – 68 пьющих женщин).

Из результатов исследования получено, что в процессе ПОЛ параметр ДК статистически значимо снижался у рожениц основной группы ($p=0,01$).

Концентрация **ТБК-АП** в плазме крови у рожениц, употреблявших спиртные напитки в пренатальном периоде, достоверно выше на 60,4 % аналогичной величины для непьющих женщин ($p=0,000007$). Так же, как и при беременности, в исследовании было установлено повышение только одного

показателя ПОЛ, который является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма, обладающего многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры.

На фоне активации ПОЛ у женщин основной группы отмечается и снижение уровня ОАЗ на 26,7 % от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону окислительного стресса ($p=0,000001$).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемой группе женщин, употреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2 % концентрации ретинола ($p=0,000001$).

У беременных в первой и второй половинах беременности и женщин в послеродовом периоде в сыворотке крови определяли содержание макро- (Ca, Mg) и микроэлементов (Cu, Fe, Zn). Все обследуемые беременные и роженицы были разделены на две группы (непьющие и пьющие).

В первой, второй половинах беременности и в послеродовом периоде в контрольной группе было 27, 19, 62 женщин, в основной – 23, 36, 68 женщин соответственно.

По результатам исследования выявлено, что содержание **Mg** в организме пьющих женщин в первой половине беременности было достоверно ниже, чем в группе контроля ($p=0,03$); в послеродовом периоде, напротив, содержание данного макроэлемента было достоверно выше в группе пьющих беременных, чем в группе контроля ($p=0,0003$).

Концентрация **Ca** в сыворотке крови беременных как в первой половине беременности ($p=0,0001$), так и в послеродовом периоде ($p=0,03$), была достоверно выше у пьющих женщин в отличие от женщин группы контроля.

Содержание **Cu** в сыворотке крови беременных в первой половине было достоверно ниже в группе пьющих женщин по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,03$). В послеродовом периоде, напротив, концентрация меди было достоверно выше в группе пьющих женщин, чем в группе контроля

($p=0,006$).

Концентрация **Fe** в сыворотке крови женщин в первой половине беременности была достоверно снижена в группе пьющих женщин, по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). В послеродовом периоде, напротив, концентрация **Fe** достоверно повышалась в группе пьющих женщин по сравнению с контролем ($p=0,006$).

Для **изучения раннего неонатального периода** все младенцы были разделены на новорождённых, родившихся от 101 непьющих, 75 мало и 33 умеренно пьющих матерей.

Число детей с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар на 1-й минуте в группе НР от непьющих женщин было 99,00 %, на 5-й минуте – 100,00 %. С такой же оценкой в группе новорождённых от мало пьющих женщин на 1-й минуте родились 94,7 % детей, на 5-й минуте – 97,3 %. Установлено, что в группе мало пьющих женщин меньше рождались дети с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов на 5-й минуте ($p_{1-2}=0,001$).

В группе контроля в одном случае было зарегистрировано рождение ребёнка с оценкой 6–7 баллов на 1-й и 5-й минутах. Во 2-й группе с такой же оценкой родились на 1-ой минуте 5,33 % НР, на 5-й – 4,00 % и в 3-й группе на 1-й минуте – 9,09 %, на 5-й – 6,06 %.

Таким образом, по результатам исследования показано, что дети, рождённые от женщин, умеренно употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности, имели признаки внутриутробной гипоксии плода, которая реализовалась к 5-й минуте после рождения.

Врождённые пороки развития достоверно чаще не были выявлены в группе НР, родившихся от непьющих матерей (96,04 %) по сравнению с умеренно пьющими матерями (81,82 %) ($p_{1-3}=0,033$). ВПР было выявлено в группе контроля у 4 (3,96 %) НР, от мало и умеренно пьющих женщин – у 7 (9,33 %) и 6 (18,18 %) новорождённых соответственно.

Врождённый порок сердца был диагностирован у 2 (1,98 %) НР контрольной группы, у 4 (5,33 %) – 2-й и 3 (9,09 %) – 3-й групп. Полученные

данные показывают, что у НР, родившихся от пьющих матерей, в процентном соотношении больше было ВПС по сравнению с контролем.

ВПМВС (пиелозктазия) была выявлена у 2 (1,98 %) НР контрольной группы, у 2 (2,66 %) – в группе детей, рождённых от мало пьющих женщин и у одной (3,03 %) – в группе НР, родившихся от умеренно пьющих женщин.

Такие врождённые пороки, как **опухоль забрюшинного пространства, опухоль надпочечников, стигмы дисэмбриогенеза - синдактилия пальцев**, по одному случаю были зарегистрированы в группе НР, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах. **Гастрошизис** в одном случае встречался в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей, что составило 1,33 %. Признаки **фетального алкогольного синдрома (ФАС)** (тонкая верхняя губа и сглаженность губного желобка, короткая глазная щель) были зарегистрированы только у двух (6,06 %) детей, рождённых от умеренно пьющих матерей. **ДЦП (квадрипарез)** был диагностирован у одного ребёнка из группы умеренно пьющих женщин (3,03 %).

В результате обследования установлено, что **неврологической патологии не было выявлено** у 99 (98,02 %) новорождённых контрольной группы, у 69 (92,00 %) детей, рождённых от мало пьющих и у 25 (75,76 %) – от умеренно пьющих матерей. При этом получены статистически значимые различия при сравнении показателей 1-й и 3-й групп ($p_{1-3}=0,001$), что говорит о наличии более частых неврологических нарушений у НР, родившихся от умеренно пьющих матерей. Неврологическая патология встречалась в 1,98; 8,00 и 24,24 % случаев у НР 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Церебральная ишемия, синдром угнетения констатирован по одному случаю во всех группах, что составило в 1-й группе 0,99 %, во 2-й – 1,33 % и в 3-й – 3,03 %.

Судорожный синдром установлен у одного (0,99 %) НР контрольной группы, у одного (1,33 %) – 2-й группы и двух (6,06 %) – 3-й группы.

Гидроцефальный синдром зарегистрирован только в одном случае (3,03%) в группе НР, родившихся от умеренно пьющих матерей.

Синдром вегетативной дисфункции был обнаружен по одному случаю в группах пьющих женщин, что составило 1,33 и 3,03 % соответственно во 2-й и 3-й группах.

Синдром срыгивания также был диагностирован по одному случаю во 2-й и 3-й группах, что составило 1,33 и 3,03 %.

Синдром гипервозбудимости проявился только у НР, родившихся от пьющих женщин, у двух НР 2-й группы и двух - из 3-й группы, что составило 2,67 и 6,06 %.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что ВПР (пиелозктазия) и неврологическая патология чаще встречались у НР, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах ($p_{1-3}=0,033$; $p_{1-3}=0,001$). В результате анализа неврологического статуса у новорождённых были установлены закономерности между частотой неврологической патологии у детей в раннем неонатальном периоде и употребления слабоалкогольных напитков в пренатальном периоде.

Был проведён сравнительный анализ неонатального скрининга, аудиотеста и вакцинаций новорождённым в условиях родильного дома.

Достоверно чаще тест был проведён в группе контроля, по сравнению с группой НР, родившихся от мало пьющих матерей ($p_{1-2}=0,001$). Тугоухость была выявлена в одном случае в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей. Тест не был пройден в 1,98; 5,33 и 9,09 % случаев в контрольной группе и группах мало и умеренно пьющих женщин соответственно.

Вакцинация и неонатальный скрининг достоверно реже были проведены в группе НР, родившихся от мало пьющих матерей ($p_{1-2}=0,01$; $p_{1-2}=0,01$).

Как показали многочисленные исследования, этиловый спирт и его метаболиты (особенно, ацетальдегид) даже в небольших дозах прямо или опосредованно, через нарушение биохимических механизмов матери приводят к ВПР будущего ребенка, вплоть до формирования фетального алкогольного синдрома.

Все обследуемые НР были разделены на три группы: группа контроля – 66

НР, НР от 53 мало и 21 умеренно пьющих женщин).

Для исследования системы ПОЛ-АОЗ использовали пуповинную кровь НР, взятую со стабилизатором сразу после перерезки пуповины. Так же, как и у беременных, активность ПОЛ у НР оценивалась по содержанию продуктов ПОЛ. Исследовались те же показатели, что и у их матерей.

Исследования показали, что уже на первом этапе липопероксидации показатель **диеновые конъюгаты** исследуемых групп на 24,4 % достоверно превышает аналогичный показатель контрольной группы ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,0005$). При сравнении с показателями группы контроля отмечаются также статистически значимые различия в группах НР от пьющих женщин для параметров **кетодиены и сопряженные триены (КД-СТ)** ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,008$). ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой) дают значимые различия при межгрупповом сравнении и сравнении группы контроля с 3-й группой ($p_{1-3}=0,0003$; $p_{2-3}=0,002$).

На фоне активации липопероксидации жирных кислот плазмы крови НР исследуемых групп, особенно у НР 2-й и 3-й групп, по сравнению с контролем, отмечается достоверное снижение активности подсистемы АОЗ. Об этом в группах пьющих женщин красноречиво свидетельствует снижение концентрации таких ключевых параметров антиоксидантной защиты плазмы, как **общая антиокислительная активность и α -токоферол**, а в эритроцитах – ингибирование активности супероксиддисмутазы и падение содержания восстановленного глутатиона. Статистически значимые различия по АОА были получены при сравнении показателей 1-й со 2-й и 3-й группами ($p_{1-3}=0,04$; $p_{1-3}=0,02$), по СОД – при сравнении показателей 1-й группы со 2-й и 3-й ($p_{1-2}=0,000001$; $p_{1-3}=0,008$), по восстановленному глутатиону – при сравнении показателей 1-й и 2-й групп ($p_{1-2}=0,0007$).

При анализе соотношения величин показателей липопероксидации и факторов АОЗ у НР, матери которых в анамнезе имели факты употребления слабых алкогольных напитков в малых и умеренных дозах, следует заключить, что наблюдаемое соотношение свидетельствует о наличии оксидативного стресса,

которое сходно с тем, которое наблюдалось у матерей этих НР. Однако течение окислительного стресса у НР менее выражено, поскольку у них не отмечается выраженного изменения концентрации ТБК-АП, с которыми связаны тяжелые проявления эндогенной интоксикации вследствие взаимодействия карбонильных групп (альдегидных и кетонных) со многими компонентами клетки.

Не принижая значения исследованных антиоксидантов в поддержании редокс-статуса НР, было целесообразно более подробно проанализировать роль α -токоферола, подчеркивая его поливалентность, которая может критическим образом влиять на дальнейшее развитие организма человека. По данным исследования концентрация α -токоферола достоверно снижается у НР, родившихся от пьющих матерей, особенно умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,03$).

В 1-й группе НР **глутатионредуктаза** составил $870,58 \pm 177,77$ мкмоль мин/л, во 2-й группе – $675,13 \pm 275,42$ мкмоль мин/л и в 3-й – $759,05 \pm 347,95$. Выявлено, что у НР исследуемых групп значение ГР был достоверно снижен, особенно в группе НР, матери, которых употребляли алкоголь во время беременности в малых дозах, и имел статистические различия по сравнению с контролем ($p_{1-2}=0,000008$; $p_{1-3}=0,00004$).

Содержание **глутатион-S-трансферазы** в 1-й группе составил $1272,303 \pm 276,54$ мкмоль мин/л, во 2-й – $1115,96 \pm 387,42$ мкмоль мин/л и в 3-й – $1110,95 \pm 401,89$ мкмоль мин/л. Отмечено достоверное снижение значения и этого показателя в группах НР, матери, которых употребляли алкоголь в пренатальном периоде, особенно в группе умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,04$).

Концентрация **глутатионпероксидазы** составила в 1-й группе $283,39 \pm 64,56$ мкмоль мин/л, во 2-й – $246,76 \pm 59,42$ мкмоль мин/л и в 3-й – $263,38 \pm 59,24$ мкмоль мин/л. По полученным результатам установлено, что и концентрация ГПО достоверно снижается в группе НР, матери, которых употребляли слабые алкогольные напитки во время беременности. ГПО особенно ниже оказалась в группе новорождённых, матери которых употребляли алкоголь во время

беременности в умеренных дозах, что доказано статистически ($p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}=0,03$).

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, потребленных женщиной во время беременности, может вызывать серьезные метаболические сдвиги в организме НР, в частности приводя к дисбалансу окислительно-восстановительного обмена, выражаемого нарушением функционирования системы ПОЛ-АОЗ. Можно полагать, что в дисбалансе системы ПОЛ-АОЗ у таких НР важную роль играет дефицит витамина Е, который можно устранить соответствующей диетой матери и/или назначением ей препаратов α -токоферола во время беременности.

У женщин, употребивших даже однократно небольшое количество слабых алкогольных напитков во время беременности (мало пьющие женщины), по сравнению с непьющими беременными, отмечается нарушение баланса в системе ПОЛ-АОЗ, которое характеризуется активацией подсистемы ПОЛ с повышением содержания активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Так, у женщин основной группы установлено статистически значимое (на 42,6 %) повышение концентрации ТБК-АП по сравнению с аналогичным показателем в контроле, что свидетельствует о существенном вкладе высоко реактивных карбонильных продуктов липопероксидации в синдром эндогенной интоксикации ($p<0,05$). Повышение уровня ТБК-АП происходит на фоне снижения величины общей (АОА), ретинола и активности СОД, что можно квалифицировать как развитие окислительного стресса (Колесникова Л.И., Осипова Е.В. и др., 2011; Franco R., Cidlowski J. A., 2009).

Наблюдается также дизрегуляция в системе глутатиона: концентрация GSH в эритроцитах снижается, а содержание GSSG возрастает, что хорошо согласуется со снижением в этой ситуации активности ГР на 21,3% ($p<0,05$). Действительно, снижение активности ГР у женщин, потреблявших алкогольные напитки, в свою очередь, свидетельствует о торможении основной функции фермента – восстановления GSSG в GSH. Уменьшение концентрации восстановленной формы трипептида неблагоприятно сказывается не только на системе АОЗ, но и на

многочисленных других функциях GSH, в частности, он поддерживает в восстановленном состоянии эндогенные антиоксиданты, регулирует цикл оксида азота, участвует в биосинтезе и репарации ДНК, синтезе белков и простагландинов, является ключевым фактором так называемого λ -глутамильного цикла транспорта аминокислот в клетки и др. (Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., 2009).

Немаловажную роль играет GSH и в обезвреживании ксенобиотиков, которая, вероятно, увеличивается у женщин основной группы, о чем свидетельствует выявленный факт компенсаторного повышения активности ГТ ($p < 0,05$), участвующей во второй фазе детоксикации с потреблением GSH (Oakley A., 2011). Эти данные могут быть косвенным подтверждением повышения степени эндогенной интоксикации у женщин, потреблявших алкоголь во время беременности, своеобразным импринтингом воздействия этилового спирта в отдаленные сроки гестации.

Рассмотрение интенсивности липопероксидации НР от матерей, которые употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности, говорит об активации ПОЛ, поскольку выявлено статистически значимое увеличение на 20,1% содержание ДК в плазме пуповинной крови по сравнению с этим показателем у новорожденных контрольной группы ($p < 0,05$). Что касается показателей подсистемы АОЗ, то у НР основной группы отмечается снижение уровня АОА, α -токоферола, активности СОД относительно контроля ($p < 0,05$). Другими словами, сочетание изменения этих параметров у НР основной группы отвечает критериям развития ОС.

Состояние ОС у НР основной группы усугубляется и падением концентрации GSH в эритроцитах, которое может быть связано с наблюдаемым снижением активности ГР ($p < 0,05$). Значительное снижение содержания восстановленного глутатиона (на 9,7 %; $p < 0,05$) у этой группы, по-видимому, имеет критический характер, поскольку сопровождается уменьшением активности не только ГР, но и других глутатион-зависимых ферментов – ГТ и ГПО ($p < 0,05$). В целом снижение концентрации GSH и активности ферментов, участвующих в его

метаболизме, у основной группы НР оказывает негативный эффект на ПОЛ-АОЗ и реализацию многочисленных метаболических функций, упомянутых выше.

Таким образом, при употреблении в первой половине беременности малых количеств (не более 2 доз) спиртных напитков в конце гестации отмечается дисрегуляция процессов ПОЛ-АОЗ и тесно связанной с ними системы глутатиона как беременных женщин, так и их НР, которую можно рассматривать как негативный метаболический феномен, потенциально влияющий на реализацию программы развития человека. Это ещё раз доказывает, что употребление даже незначительного количества алкоголя приводит к существенному дисбалансу ключевых метаболических систем даже в отдалённые сроки как при беременности, так и у потомства.

У НР, родившихся от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки во время беременности в малых и умеренных дозах, в пуповинной крови определяли содержание макро- (Ca, Mg) и микроэлементов (Cu, Fe, Zn).

Все обследуемые НР были разделены на две группы: 1 группа (n=60) – НР контрольной группы; 2 группа (n=51) – НР, родившиеся от пьющих матерей.

В результате получено, что содержание **Cu** в пуповинной крови НР было статистически значимо ниже в основной группе по сравнению с показателями контроля ($p=0,02$). При сопоставлении показателей НР с данными матерей в первой и второй половинах беременности и в послеродовом периоде выявлено, что примерно в 2 раза значение меди уменьшалось у НР во всех группах, но достоверно ниже оно оказалось в основной группе НР, родившихся от пьющих матерей, по сравнению с показателями их матерей ($p=0,02$; $p=0,01$; $p=0,03$).

Как видно из результатов исследования, содержание **Fe** в пуповинной крови было достоверно ниже у НР, родившихся от пьющих женщин ($p=0,0001$). Причём при сравнении показателей матерей в первой и второй половинах беременности и в послеродовом периоде выявлено, что у НР основной группы содержание Fe достоверно снизилось по сравнению с показателями их матерей ($p=0,0004$; $p=0,002$; $p=0,0001$). Следует отметить, что концентрация Fe была не только

достоверно ниже по сравнению с концентрацией контрольной группы, но и значительно ниже рекомендуемых норм.

Было установлено, что у НР всех групп значение **Zn** было в пределах референтных значений, но при сравнении показателей групп достоверно ниже концентрация Zn оказалось в группе НР, родившихся от пьющих матерей ($p_{1-2}=0,003$). Причём при сопоставлении показателей матерей всех групп и их НР было установлено, что содержание Zn в сыворотке крови у НР основной группы достоверно снижалось по сравнению с показателями их матерей в первой и второй половинах беременности и в послеродовом периоде ($p=0,001$; $p=0,02$; $p=0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что употребление слабоалкогольных напитков женщинами в пренатальном периоде в малых и умеренных дозах приводит к статистически значимому снижению уровня сывороточного Fe, Zn и Cu в пуповинной крови НР, причём их значение достоверно различалось от показателей матерей в первой и второй половинах беременности и в послеродовом периоде.

На протяжении *первого года жизни* под наблюдением находились 209 детей, рождённых от 101 непьющей, 75 мало и 33 умеренно пьющих матерей.

Все дети исследуемых групп были осмотрены неврологом в 6 и 12 месяцев. По результатам осмотра невролога выявлено, что поражение ЦНС в 12 месяцев достоверно чаще встречалось у детей, родившихся от пьющих матерей, особенно от умеренно пьющих ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$).

Было установлено, что наиболее часто встречались следующие неврологические патологии: врождённый порок развития центральной нервной системы (Q 00 – Q 07), судорожный синдром (R 56.8), задержка темпов моторного развития (R 62.0), задержка развития речи, множественные стигмы дизэмбриогенеза, алкогольная эмбриофетопатия.

При анализе неврологической патологии у детей исследуемых групп в 6 месяцев жизни выявлено, что **ВПР ЦНС** (ретроцеребральная киста головного мозга, гипоплазия червя мозжечка, гидроцефалия, микроцефалия) встречался у 0,99 % детей контрольной группы, 2,67 % – детей 2-й и 3,09 % – детей 3-й групп.

Судорожный синдром в единичных случаях был диагностирован только во 2-й и 3-й группах, что составило 1,33 и 3,09 % соответственно.

ЗТМР в двух случаях был зарегистрирован в группе контроля, в шести случаях – в группе детей, рождённых от мало пьющих женщин и в одном случае – в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, что составило 1,98, 8,00 и 9,09 %.

В 6 месяцев не обнаружена **задержка развития речи** у детей, так как в этом возрасте речь не оценивается.

МСДЭ (эпикант, широкий лоб, широкая переносица, аномальное расположение ушных раковин, короткие глазные щели) и **алкогольная эмбриопатия** были выявлены только у одного ребёнка в группе умеренно пьющих женщин, что составило 3,03 %.

При анализе этих же показателей у детей в 12 месяцев жизни отмечено, что **ВПР ЦНС, МСДЭ и алкогольная эмбриопатия** встречались с такой же частотой, что и в 6 месяцев.

Судорожный синдром у детей в возрасте 12 месяцев встречался чаще по сравнению с детьми в 6 месяцев. У детей в 12 месяцев **ЗТМР** стало несколько чаще встречаться по сравнению с детьми в 6 месяцев, что составило 4,95 % в группе контроля, 10,67 % – во 2-й группе и 12,12 % – в 3-й. При анализе речевого развития у детей первого года жизни **задержка развития речи** выявлена более чем у каждого 3-го ребёнка, рождённого от пьющей матери. Так, в группе детей, рождённых от мало пьющих женщин, этот показатель составил 30,67 %. В группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, задержка речевого развития диагностирована в 39,39 % случаев.

Таким образом, по результатам исследования получено, что поражение ЦНС в 12 месяцев достоверно чаще встречалось у детей, родившихся от пьющих матерей, причём статистически значимо чаще патология со стороны ЦНС встречалась у детей, родившихся от умеренно пьющих женщин ($p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$).

При анализе антропометрических показателей у детей исследуемых групп в возрасте 6 и 12 месяцев было получено, что в группе мало и умеренно пьющих женщин **вес** (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,001$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,001$) и **рост** (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,008$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,007$) детей были достоверно ниже, чем в группе контроля, а также **окружность головы** в 6 и 12 месяцев (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,006$; в 12 месяцев: $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,007$) была достоверно меньше в группе детей, рождённых от мало и умеренно пьющих женщин по сравнению с контролем. Отмечено, что **большой родничок** раньше времени уменьшался и закрывался у детей, рождённых от мало и умеренно пьющих женщин, нежели у детей, которые родились от непьющих матерей (в 6 месяцев: $p_{1-2}=0,04$; $p_{1-3}=0,00002$; в 12 месяцев: $p_{1-3}=0,00002$), причём у детей, рождённых от умеренно пьющих матерей большой родничок достоверно раньше в 12 месяцев закрывался у детей, рождённых от мало пьющих женщин ($p_{2-3}=0,00004$).

Таким образом, по результатам анализа выявлено, что дети, рождённые от мало и умеренно пьющих матерей как в 6, так и в 12 месяцев, имели меньшую прибавку весоростовых показателей, чем дети контрольной группы; у них же достоверно раньше закрывался большой родничок по сравнению с группой контроля. Сравнивая окружность головы детей, рождённых от умеренно пьющих женщин с детьми контрольной группы, в 6 и 12 месяцев, установлено, что у первых окружность головы была значительно меньше, чем у детей контрольной группы.

При проведении сравнительного анализа врождённых пороков развития и других патологических состояний у детей в 6 и 12 месяцев, рождённых от матерей, употреблявших слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах в пренатальном периоде, акцентировали внимание на следующие патологические состояния: ВПС (ДМЖП, ДМПП), ВПМВС (пиелозктазия, удвоение почек, гидронефроз), СДГ (стигмы дисэмбриогенеза), ВПР - синдактилия пальцев, признаки ФАС, ДЦП (детский церебральный паралич), гастрошизис (после

хирургической коррекции), ВП (опухоль забрюшинного пространства, опухоль надпочечников), рахит, анемия.

При анализе вышеуказанных патологических состояний *у детей в 6 месяцев* выявлено, что в этом возрасте у детей контрольной группы **общее количество ВПР** составило 3,96 %, во 2-й группе – 9,33 % и в 3-й – 30,30 %. Причём статистически значимо выше этот показатель был в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин, по сравнению с детьми группы контроля ($p_{1-3}=0,001$).

ВПС (ДМЖП, ДМПП) был диагностирован у 1,98 % детей контрольной группы, у 5,33 % детей 2-й и у 9,09 % детей – 3-й групп.

ВПМВС (пиелозктазия, удвоение почек, гидронефроз) был зарегистрирован в 1-й группе в 1,98 % случаев, во 2-й группе – в 2,67 % и в 3-й – в 6,06 % случаев.

МСДГ (множественные стигмы дисэмбриогенеза): синдактилия пальцев, кожная форма, широкий лоб, широкая переносица, эпикант, аномальное расположение ушных раковин) был диагностирован в одном случае в группе детей, рождённых от умеренно пьющих женщин (3,03 %).

Признаки ФАС (короткая глазная щель, сглаженность губного желобка и тонкая верхняя губа) были выявлены у двух детей, рождённых от умеренно пьющих женщин, что составило 6,06 %.

ДЦП (квадрипарез) был диагностирован у одного ребёнка из группы умеренно пьющих женщин (3,03 %).

Гастрошизис (после хирургической коррекции) в одном случае встречался в группе детей, рождённых от мало пьющих матерей, что составило 1,33 %.

Опухоль забрюшинного пространства (опухоль надпочечников) в одном случае была зарегистрирована в группе детей, матери которых употребляли слабоалкогольные напитки во время беременности в умеренных дозах.

В возрасте 6 и 12 месяцев оценивали физическое и психомоторное развитие детей исследуемых групп; также определяли принадлежность каждого ребёнка к соответствующей группе здоровья.

Выявлено, что достоверно ниже **нарушение психомоторного развития** **оказалась** в группе детей, рождённых от умеренно пьющих матерей ($p_{1-3}=0,018$). ЗТМР было диагностировано в 5,94% случаев у детей контрольной группы, в 12,00 % – у детей 2-й и в 24,24 % – у детей 3-й групп. Показано, что у детей, рождённых от умеренно пьющих матерей, в возрасте 6 месяцев достоверно часто регистрировалась ЗТМР, чем у детей контрольной группы ($p_{1-3}=0,023$).

В диссертации приводится **3 клинических случая**. Полученные результаты позволяют предполагать, что даже небольшое количество спиртных напитков, потребленных женщиной во время беременности, могут вызывать анемию, дистресс плода, ЗВУР, тазовое предлежание плода, плацентарные нарушения, преждевременные роды, ХПН, а также рождение детей недоношенными и малыми к сроку гестации, с ранней неонатальной желтухой и с гиперкинетической двигательной активностью. По лабораторным данным у НР и их матерей небольшие дозы алкоголя могут вызвать серьезные метаболические сдвиги в организме, в частности приводя к дисбалансу окислительно-восстановительного обмена, выражаемого нарушением функционирования системы ПОЛ-АОЗ.

Также проведено анонимное анкетирование 146 акушеров-гинекологов, 70 неонатологов, 56 детских и взрослых психиатров, 53 педиатров, 46 детских и взрослых неврологов, 173 студентов 4,5,6-го курсов. Анкетирование врачей проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений Иркутска, анкетирование студентов – на базе Иркутского государственного медицинского университета. Целью данного исследования явилось определение осведомлённости и знаний врачей Иркутской области, Иркутска и студентов ИГМУ о проблеме алкогольного синдрома плода.

Для достижения поставленной цели использовали анкету, которая состояла из 28 вопросов.

Выявлено, что большинство врачей (врачи-акушеры-гинекологи, неонатологи, психиатры, педиатры, неврологи) недостаточно информированы о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод, в частности о проблеме фетального алкогольного синдрома и фетального алкогольного спектра

нарушений ($p < 0,05$). По результатам исследования получено, что лучше в вопросах ориентируются неврологи, несколько хуже – акушеры-гинекологи и студенты ($p < 0,05$). Отсюда следует, что необходимо разработать эффективные методы обучения врачей и студентов и включить вопросы ФАС и ФАСН в циклы последипломного образования врачей всех специальностей и в учебную программу студентов высших учебных заведений.

По результатам исследования выявлено также, что многие студенты не знают о методах скрининга, которые применяются для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с ФАС и ФАСН ($p = 0,001$). Показано, что студенты, прошедшие тренинг, лучше знают о пагубном влиянии алкоголя на плод. Это доказывает, что тренинг является эффективным методом обучения.

Студенты – будущие врачи, информированные о последствиях влияния алкоголя на плод, независимо от того, какую специальность выберут, помогут в профилактике рождения детей с пожизненными нарушениями, возникающими под воздействием алкоголя.

На сегодняшний день по данным ВОЗ проблемы, связанные с употреблением алкоголя и никотина, затрагивают здоровье, благополучие и безопасность всего молодого и взрослого населения.

Результаты исследования показали, что употребление алкоголя и никотина является распространенной и актуальной проблемой среди опрошенных студентов. В дальнейших исследованиях планируется анкетирование студентов немедицинских высших учебных заведений, что позволит получить более достоверные данные о распространении этой проблемы среди молодого населения Иркутска, выявить структуру данной патологии и спланировать подходы к ее возможному решению.

В заключение хочется отметить, что влияние алкоголя на здоровье людей может быть крайне негативным и приводить к таким катастрофическим последствиям, как формирование полной интеллектуальной неполноценности в случаях тяжёлого ФАС.

Информирование медицинских работников о тяжёлых последствиях воздействия алкоголя на плод, обучение врачей навыкам диагностики ФАС и ФАСН, а также широкого круга специалистов по вопросам оказания целенаправленной помощи лицам с ФАСН и их семьям является крайне важным и необходимым для всей страны.

Необходимо привлечение внимания специалистов и исследователей разного медицинского и социального профиля к столь значимой для благополучия будущих поколений нашей страны и всего мира проблеме. Важность проблемы на мировом уровне подтверждается инициацией ВОЗ международного исследования по распространённости ФАСН и перинатального воздействия алкоголя на плод более чем в 10 странах мира.

Выводы

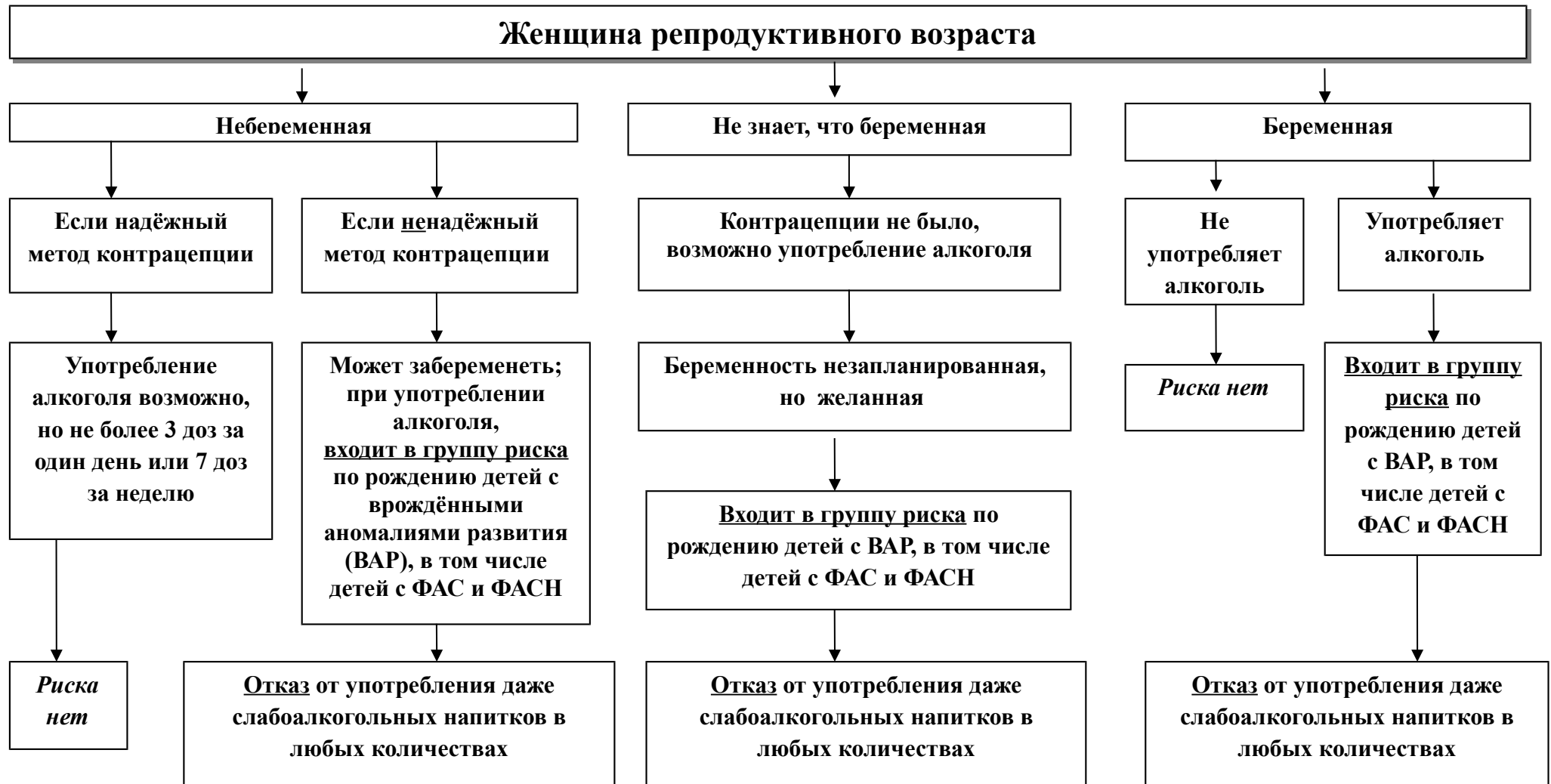
1. Мало и умеренно пьющие женщины с одинаковой частотой встречались в городской и сельской местности. Не принимали алкоголь женщины высокого социального статуса ($p=0,04$) и состоящие в браке ($p=0,038$). Женщины, употреблявшие слабоалкогольные напитки до беременности, продолжали их употреблять и во время беременности ($p=0,0001$) с сохранением дозы алкоголя ($p=0,004$), в анамнезе чаще проводили медицинские аборт (48,94 %; $p<0,05$). Беременные, употреблявшие слабоалкогольные напитки во время беременности, статистически значимо чаще курили (51,76 %; $p<0,05$) (в группе контроля – 18,39 %), имели соматическую патологию в виде анемии (48,24 %; $p<0,05$); у новорождённых чаще диагностировались врождённые пороки сердца (9,96 %; $p<0,05$).
2. Употребление слабоалкогольных напитков во время беременности оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и послеродового периода: статистически значимо чаще диагностировались аномалии родовой деятельности (дискоординация родовой деятельности – 6,34 %; $p<0,05$); субинволюция матки в послеродовом периоде – (19,54 %; $p<0,05$); преждевременные роды (10,95 %; $p<0,05$); тяжёлое состояние новорождённых (8,48 %; $p<0,05$). Сочетание приёма слабоалкогольных напитков и курения статистически значимо оказывает ещё более неблагоприятное влияние на течение беременности и исход родов.
3. Исследование состояния системы ПОЛ–АОЗ у беременных, употреблявших *слабоалкогольные напитки* во время беременности, свидетельствует о развитии окислительного стресса *независимо от дозы*. Концентрация ТБК–АП в плазме крови у беременных, употреблявших *слабоалкогольные напитки в малых и умеренных дозах*, выше на 60,4% аналогичной величины для непьющих женщин ($p=0,00003$; $p=0,0003$). На фоне активации ПОЛ у пьющих женщин (особенно у умеренно пьющих) отмечается статистически значимое снижение общей АОА на 26,7 % от контроля, что свидетельствует о недостаточном функционировании системы ПОЛ ($p=0,005$; $p=0,007$).

4. У женщин, употреблявших *слабоалкогольные напитки* диагностированы изменения биоэлементного статуса *независимо от дозы алкоголя*: в первой половине беременности была статистически значимо снижена концентрация Mg ($p=0,03$), Cu ($p=0,03$), Fe ($p=0,001$), повышена концентрация Ca ($p=0,0001$). В послеродовом периоде определялось повышение всех показателей микро- и макроэлементов Mg ($p=0,003$), Ca ($p=0,03$), Cu ($p=0,006$), Fe ($p=0,006$). В пуповинной крови у новорождённых, родившихся от этих женщин, отмечается снижение уровня сывороточного Fe ($p=0,0001$), Zn ($p=0,003$), Cu ($p=0,002$).
5. Показатели концентрации АФП в группе *мало пьющих* женщин статистически значимо превышали таковые группы контроля ($p=0,0007$); концентрации АФП *умеренно пьющих* женщин статистически значимо выше по сравнению с *мало пьющими* ($p=0,01$). Концентрация β -ХГЧ также была статистически значимо выше в группах *мало и умеренно пьющих* беременных ($p=0,001$; $p=0,005$); наиболее высокий показатель отмечается в группе умеренно пьющих ($p=0,02$). РАРР-А статистически значимо выше определялся у *мало пьющих* беременных женщин ($p=0,002$); более низкий показатель был у *умеренно пьющих* женщин ($p=0,002$). Эстрадиол определялся в более высоких концентрациях на протяжении беременности у умеренно пьющих беременных ($p=0,003$; $p=0,002$). Концентрация ДГЭА-С у умеренно пьющих женщин по мере прогрессирования беременности снижалось ($p=0,002$), а концентрация *тестостерона* повышалась ($p=0,04$).
6. У новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших *слабоалкогольные напитки в умеренных дозах*, статистически значимо чаще диагностировались неврологическая патология и пиелозктазии ($p=0,001$; $p=0,033$).
7. При исследовании пуповинной крови обнаружены статистически значимые высокие значения показателей ДК ($p=0,006$; $p=0,0005$), КД и СТ ($p=0,001$; $p=0,008$) у новорождённых, родившихся от *мало и умеренно пьющих* женщин, и высокие значения показателей ТБК–АП – у НР, родившихся от *умеренно пьющих* женщин ($p=0,002$). У новорождённых, родившихся от матерей, употреблявших *слабоалкогольные напитки* в пренатальном периоде, отмечалось снижение концентрации α -токоферола, GSH и активности ГР, ГТ, ГПО, что указывает на выраженные нарушения в системе АОЗ. Состояние величин показателей

липопероксидации и факторов АОЗ свидетельствует о наличии окислительного стресса, более выраженного у умеренно пьющих женщин.

8. Поражение ЦНС в возрасте 12 месяцев статистически значимо чаще диагностировалось у детей, родившихся от матерей, употреблявших *слабоалкогольные напитки* во время беременности в *малых и умеренных дозах*, особенно в группе умеренно пьющих ($p=0,001$; $p=0,006$). Наиболее часто встречались следующая неврологическая патология: судорожный синдром, задержка темпов моторного развития, задержка развития речи, множественные стигмы дизэмбриогенеза, алкогольная фетопатия, ВПР ЦНС.
9. Методы скрининга, применяемые для выявления группы риска беременных по рождению детей с ФАС и ФАСН, позволяют установить факт употребления алкоголя до и во время настоящей беременности и дозу алкоголя. Необходимо использовать скрининги на этапе планирования беременности, так как мало и умеренно пьющие женщины не используют надёжные методы контрацепции ($p=0,04$) и у 80,19–93,33 % женщин беременность не была запланирована ($p=0,035$).
10. При оценке информированности врачей и студентов о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод отмечены недостаточные знания о методах скрининга, которые применяются для выявления женщин с повышенным риском рождения детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений ($p<0,05$), о пагубном влиянии *даже малых доз алкоголя* в пренатальном периоде, а также клиники ФАС и ФАСН. Из студенток медицинского университета 5-го курса курили 41,3 %, употребляли спиртные напитки 62%; 6-го курса – курили 12,2 %, употребляли спиртные напитки 91,7 %.

**Алгоритм действия врача в случае употребления алкоголя женщинами репродуктивного возраста
и в пренатальном периоде**



Практические рекомендации

Исходя из полученных результатов, разработана система организационных и профилактических мероприятий в отношении женщин, находящихся в репродуктивном возрасте, и беременных, употребляющих алкоголь в малых и умеренных дозах до и во время беременности.

1. *Применение методов скрининга* (опросников ТОСО, ТОПАС) для выявления группы риска по рождению детей с врождёнными аномалиями развития, умственной отсталостью, в том числе детей с фетальным алкогольным синдромом и фетальным алкогольным спектром нарушений.
2. *Информирование* женщин репродуктивного возраста (которые могут забеременеть, употреблять алкоголь, не использовать надёжный метод контрацепции) и беременных женщин о негативном влиянии на плод слабоалкогольных напитков в малых и умеренных дозах с использованием наглядных материалов (брошюры, включающие информацию о тератогенном влиянии алкоголя на плод, надёжных методах контрацепции и т.д.).
3. В случае выявления *женщин репродуктивного возраста*, которые употребляют слабоалкогольные напитки (пиво, вино, шампанское) в малых и умеренных дозах, могут забеременеть, так как не используют надёжный метод контрацепции, необходимо рекомендовать полностью отказаться от употребления алкоголя.
4. В случае выявления *беременных* (на любом сроке беременности), употребляющих слабоалкогольные напитки (пиво, вино, шампанское) в малых и умеренных дозах, необходимо рекомендовать полностью отказаться от употребления алкоголя, так как любое количество алкоголя представляет риск рождения детей с аномалиями развития, умственной отсталостью, ФАС и ФАСН. Акцентировать внимание женщин на том, что *беременность и алкоголь являются несовместимыми*.

Список литературы

1. *Алексеева, С.Н.* Абстинентный синдром у новорожденного от матерей, употребляющих алкоголь во время беременности / С.Н. Алексеева, О.Н. Иванова // Сб. трудов республ. науч.–практ. конф., посв. 55–летию детской неврологической службы РС (Я). (14–15 апреля 2011 г., Якутск). – Якутск, 2011. – С. 19–22.
2. *Алексеева, С.Н.* Алкогольный синдром плода / С.Н. Алексеева // Актуальные проблемы педиатрии: сб. мат–лов XV конгресса педиатров России с междунар. участием (14–17 февраля 2011 г., Москва). – М., 2011. – С. 17.
3. *Алексеева, С.Н.* Особенности состояния здоровья и микроэлементного статуса новорождённых, родившихся у матерей, употребляющих алкоголь (на примере Якутска): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03; 14.01.08 / С.Н. Алексеева. – Якутск, 2011. – 20 с.
4. *Алипов, В.И.* Алкоголизм и материнство / В.И. Алипов, В.В. Корхов. – Л.: Знание, 1988. – 32 с.
5. *Алкоголизм* родителей и умственная отсталость их детей / А.А. Корнилов, А.М. Селедцов, А.В. Максименко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – №1(20). – С. 24–27.
6. *Алкоголь и потомство.* Лекции о влиянии алкоголя на организм человека / В.А. Таболин, С.А. Жданова, И.Н. Пятницкая и др. – М.: Высш. шк., 1988. – 110 с.
7. *Анохина, И.П.* Алкоголизм в зеркале генетической науки / И.П. Анохина, В.Д. Москаленко // Алкоголизм и наследственность : мат–лы симпозиума. – 1987. – №1. – С. 103–108.
8. *Антиокислительная* активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндозекологии, экзотрофии и реакции воспаления / В.Н. Титов, В.В. Крылин, В.А. Дмитриев [и др.] // Лабораторная клиническая диагностика . – 2010. – № 7. – С. 3–14.

9. *Ахмадеева, Э.Н.* Алкогольный синдром плода: обзор / Э.Н. Ахмадеева, Е.К. Алехин, Н.Р. Хуссамова // *Здравоохранение Башкортостана*. – 1997. – №6. – С. 46–51.
10. *Бабенко, Г.А.* Влияние хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка у матери и потомства / Г.А. Бабенко, АВ. Скальный // *Акушерство и гинекология*. – 1986. – №3. – С. 50–52.
11. *Бадалян, Л.О.* Современные проблемы алкогольной эмбрио– и фетопатии / Л.О. Бадалян, Е.М. Мастюкова // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 1986. – Т. 86, №10. – С. 1443–1449.
12. *Баканов, М.И.* Алкоголь и метаболизм ребенка / М.И. Баканов // *Педиатрия*. – 1986. – № 11. – С. 52–54.
13. *Баканов, М.И.* Влияние алкоголя на обмен веществ у детей и подростков (обзор литературы) / М.И. Баканов // *Детский доктор*. – 1999. – №3. – С. 40–41.
14. *Балашова, Т.Н.* Применение техник мотивационного интервью в работе с пациентами, имеющими алкогольные проблемы / Т.Н. Балашова, Л. Собелл // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2007. – № 1. – С. 4–7.
15. *Беременность и токсиканты* / С.И. Колесников, В.В. Иванов, А.В. Семенюк и др. – Новосибирск: Наука, 1986. – 159 с.
16. *Биленко, М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов: монография / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 369 с.
17. *Бисярина, В.П.* Предупредить беду: (алкоголизм и дети) / В.П. Бисярина, Н.Ф. Лисицина. – Омск: Всесоюз. добровольн. об-во борьбы за трезвость, 1987. – 46 с.
18. *Бойко, Т.В.* Фетальный алкогольный синдром: пос. для врачей / Т.В. Бойко, Е.С. Голенецкая, С.С. Позякина [и др.] – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2012. – 32 с.
19. *Борисов, Е.В.* Алкоголь и дети / Е.В. Борисов, Л.П. Василевская. – М.: Медицина, 1983. – 61 с.

20. Бочков, Н.П. Влияние психоактивных веществ на развитие эмбриона и плода (обзор литературы) / Н.П. Бочков, В.Б. Васечкин // Наркология. – 2004. – №2. – С. 23–30.
21. Бржеский, В.В. Некоторые характеристики зрительного анализатора у детей с фетальным алкогольным синдромом / В.В. Бржеский, К.К. Гуммель, Я. Игге // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 25.
22. Бубнов, А.А. Морфофункциональная диагностика последствий внутриутробного алкогольного воздействия у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. / А.А. Бубнов. – Екатеринбург, 2010. – 20 с.
23. Бурлёв, В.А. Свободнорадикальное окисление в системе мать–плацента–плод при акушерской патологии: дис. ... д-ра мед. наук. / В.А. Бурлёв. – М., 1992. – 300 с.
24. Вегхейн, П.В. Алкогольный синдром плода / П.В. Вегхейн, Л. Лейстнер // Акушерство и гинекология – 1981. – № 1. – С. 36–37.
25. Влияние алкоголизма и табакокурения на течение беременности и перинатальный исход родов / А.А. Оразмурадов, В.Е. Радзинский, П.П. Огурцов [и др.] // Наркология. – 2007. – № 11. – С. 60–62.
26. Влияние пренатальной алкоголизации на развитие эмбриональных капилляров головного мозга / Н.А. Кутенева, А.В. Солонский, А.В. Данилец [и др.] // Тез. докл. V Сибирского физиол. съезда (Томск, 29–30 июня, 1 июля 2005г.). – Томск, 2005. – С. 163.
27. Влияние различных алкогольных напитков, употребляемых женщинами репродуктивного возраста на структуру патологии и здоровье новорожденных / А.Г. Калинина, Л.А. Суркова, И.Г. Забирова [и др.] // Наркология. – 2012. – № 3. – С. 43–51.
28. Воротченкова, Л.М. Влияние биологических и социально–экономических факторов на состояние здоровья детей / Л.М. Воротченкова, И.М. Островский, А.Г. Степанова // Педиатрия. – 1990. – № 9. – С. 40–41.
29. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.В.

- Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.
30. Гайдуков, С.Н. Распространенность употребления женщинами алкоголя до и во время беременности и ее социально–демографические детерминанты / С.Н. Гайдуков, К.В. Некрасов, В.О. Атласов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, Вып. 2. – С. 11–16.
31. Гармашева, Н.Л. Повреждение мозга в генезе алкогольного синдрома плода / Н.Л. Гармашева, Н.Н. Константинова // Вестн. АМН СССР. – 1988. – №3. – С. 59–64.
32. Герасимов, А.М. Формирование системы противокислородной защиты организма / А.М. Герасимов, Н.В. Деленян, М.Т. Шаов. – М.: Медицина, 1998. – 186 с.
33. Гланц, С. Медико–биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
34. Голиков, В.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / В.П. Голиков. – М.: Медпрактика, 2004. – 180 с.
35. Головкин, Н.Я. Некоторые аспекты биохимии, химии, молекулярной биологии и генетики цитохром Р–450 / Н.Я. Головкин // Совр. проблемы токсикологии. – 2001. – № 3. – С. 17–23.
36. Гречаный, С.В. Психическое развитие детей раннего возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию героина и алкоголя / С.В. Гречаный // Акушерство и гинекология. Достижения и пути развития в 21 веке: сб. науч. трудов. – СПб., 2002. – С. 52–56.
37. Григорович, И.Н. Алкогольный синдром плода / И.Н. Григорович, И.И. Мебелова, М.З. Никула // Росс. вестник перинатологии и педиатрии (Вопросы охраны материнства и детства). – 2006. – Т. 51, №1. – С. 10–13.
38. Гуммель, К.К. Некоторые характеристики зрительного анализатора у детей с фетальным алкогольным синдромом / К.К. Гуммель, В.В. Бржеский, Я. Игге // Русский мед. журнал. Прил. Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 25–28.

39. Гуммель, К.К. Результаты визометрии, рефрактометрии и статической компьютерной периметрии (RBP) у детей с фетальным алкогольным синдромом / К.К. Гуммель, В.В. Бржеский, Я. Игге // Современные проблемы офтальмологии: сб. науч. статей. – СПб., 2007. – С. 5–8.
40. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных: метод. рекомендации / Г.М. Дементьева, А.Е. Козлова, Л.Г. Нисан. – М., 1984. – 44 с.
41. Демидов, В.Н. Антенатальная диагностика состояния плода / В.Н. Демидов, В.А. Бахарев, Н.А. Фанченко // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 4. С. 31–34.
42. Дикке, Г.Б. Необходимо менять парадигму здравоохранения в сторону широкой профилактики заболеваний / Г.Б. Дикке // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2011. – № 3. – С. 4–8.
43. Дикке, Г.Б. Фетальный алкогольный синдром и спектр нарушений / Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеева // Фарматека. – 2012. – № 12. – С. 26–30.
44. Добровольский, Г.А. Причина уродства – алкоголь. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ин-т, 1992. – 31 с.
45. Докин, В.Н., Михалевич И.М. Основы теории вероятностей и математической статистики в медико–биологических исследованиях: учеб. пособие / В.Н. Докин, И.М. Михалевич. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2008. – 101 с.
46. Ерохова, З.Н. Клинико–биохимические особенности бронхолегочной патологии у детей раннего возраста с внутриутробной субклинической алкогольной интоксикацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / З.Н. Ерохова. – Хабаровск, 1994. – 22 с.
47. Ерохова, З.Н. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста с внутриутробной субклинической алкогольной интоксикацией / З.Н. Ерохова, Ю.А. Боженков // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – Т. 42, № 1. – С. 70.

48. *Жангабулова, Г.Ж.* Влияние хронической алкогольной интоксикации матери на потомство // Вестн. Челябинского гос. ун-та. – 2013, Вып. 2. – №7 (298). – Биология. – С. 145–146.
49. *Жигунова, Г.В.* Влияние хронической алкогольной интоксикации на течение беременности, родов и развитие потомства: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Г.В. Жигунова. – Минск, 1988. – 24 с.
50. *Жулин, В.В.* Влияние внутриутробного этанола на некоторые нейромедиаторные системы коры мозга крыс / В.В. Жулин, А.С. Базян // Последствия алкогольной интоксикации для потомства. – М.: Наука, 1989. – 128 с.
51. *Журавлёва, Е.А.* Медикобиологический и микронутриентный статус новорождённых детей европейского севера России: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. / Е.А. Журавлёва. – Архангельск, 2008. – 16 с.
52. *Журба, Л.Т.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, Е.А. Мастюкова. – М.: Медицина, 1981. – 271 с.
53. *Зейтц, Р.И.* Развитие и заболеваемость детей, рожденных женщинами, злоупотребляющими спиртными напитками / Р.И. Зейтц, О.М. Дмитриева, Е.С. Колодкина // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 54.
54. *Зенков, Л.П.* Функциональная диагностика нервных болезней / Л.П. Зенков, М.А. Ронкин. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 488 с.
55. *Ильин, В.П.* Методические особенности применения дискриптивной статистики в медико-биологических исследованиях / В.П. Ильин // Бюл. СО РАМН. – 2013. – № 1 (89). – С. 165–172.
56. *Ильин, В.П.* Методические особенности применения статистических непараметрических методов в анализе медико-биологических данных / В.П. Ильин // Бюл. СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 157–159.
57. *Ильин, В.П.* Методические особенности применения Т-критерия Стьюдента в медико-биологических исследованиях / В.П. Ильин // Бюл. СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 160–161.
58. *Исурина, Г.Л.* Профилактика алкогольного синдрома плода: изучение установок в отношении употребления алкоголя во время беременности / Г.Л.

- Исурина, М.С. Печенежская, А.Ю. Регентова // Насилие и пренебрежение по отношению к детям: профилактика, выявление, вмешательство : мат-лы науч. симпозиума (Санкт-Петербург, 20–22 октября 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 39–41.
59. Казакова, П.Б. Гистологические и цитохимические изменения коры мозга потомства алкоголизированных животных / П.Б. Казакова, Г.Ф. Конокотина // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1987. – Т. 87, № 12. – С. 1862–1864.
 60. Каширская, Е.И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование состояния здоровья детей, развивающихся под воздействием психоактивных веществ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Е.И. Каширская. – Астрахань, 2010. – 50 с.
 61. Кирющенко, А.П. Алкогольный синдром плода / А.П. Кирющенко // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 12. – С. 5–7.
 62. Кирющенко, А.П. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод / А.П. Кирющенко, М.Л. Тараховский. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
 63. Киселева, Л.Г. Тромбоцитарные дисфункции при алкогользависимой и алкогольнезависимой задержке внутриутробного развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Г. Киселева. – Архангельск, 2001. – 18 с.
 64. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Норберта У. Титца. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
 65. Колесников, С.И. Импритинг действия токсикантов в эмбриогенезе / С.И. Колесников, А.В. Семенюк, С.В. Грачёв. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 263 с.
 66. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
 67. Колесникова, Л. И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности (экспериментально-клиническое

- исследование): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Л.И. Колесникова. – Иркутск, 1993. – 285 с.
68. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
 69. Коломейцева, И.А. Влияние алкогольной интоксикации в период внутриутробного развития на функции центральной нервной системы потомства / И.А. Коломейцева, О.Л. Левина // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 1. – С. 46–50.
 70. Комарова, Е.Е. Состояние фетоплацентарной системы при употреблении психоактивных веществ (героин и алкоголь): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.Е. Комарова. – М., 2008. – 25 с.
 71. Коннор, П. Последствия воздействия алкоголя на внутриутробный плод, проявляющиеся на протяжении всей жизни / П. Коннор, А. Стрейсгус // Вопросы наркологии. – 1999. – № 1. – С. 32–39.
 72. Коновалова, В.В. Фетальный алкогольный синдром у детей школьного возраста / В.В. Коновалова, Т.А. Куприянова, Г.С. Маринчева // Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально–психологического здоровья: мат–лы IV междунар. конгресса (Киров, 22–24 сент. 2009 г.). – М., 2009. – С. 106–107.
 73. Кругликов, Р.И. Алкоголизм и потомство / Р.И. Кругликов, М.Я. Майзелис. – М.: Наука, 1987. – 126 с.
 74. Крупская, Т.С. Состояние липидов обмена у новорожденных, родившихся от матерей, употребляющих алкоголь: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Крупская. – Ставрополь, 1992. – 22 с.
 75. Кузнецов, В.К. Влияние алкоголя на потомство / В.К. Кузнецов, Н.А. Лаврентьева, В.Н. Колмыкова // Фельдшер и акушерка. – 1988. – № 10. – С. 43–46.
 76. Кузнецова, Т.А. Оценка лицевых аномалий в диагностике фетального алкогольного синдрома плода / Т.А. Кузнецова, А.В. Павликова, А.С. Свиридов //

- Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний: мат-лы V Рос. Форума (Санкт-Петербург, 12–13 мая 2011 г.). – СПб., 2011. – С. 99–100.
77. *Кулинский, В.И.* Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.
 78. *Кулинский, В.И.* Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 3. – С. 255–277.
 79. *Кулинский, В.И.* Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол–дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, другие функции / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – № 4. – С. 365–379.
 80. *Культепина, О.С.* Алкоголь и дети / О.С. Культепина, И.Б. Полежаева. – М.: Медицина. – 1976. – 56 с.
 81. *Куниковская, Л.С.* Клиническая характеристика олигофрении алкогольно–эмбриотического генеза / Л.С. Куниковская // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1980. – Т.80, Вып.3. – С. 417–422.
 82. *Курьянова, Н.Н.* Клинико–социальная характеристика женщин, употреблявших во время беременности алкоголь / Н.Н. Курьянова, Н.И. Болотникова, Л.В. Удодова // Успехи современного естествознания. – 2006. – №2. – С. 36.
 83. *Курьянова, Н.Н.* Особенности хронической интоксикации этанолом женщин в условиях социально–экологического стресса / Н.Н. Курьянова // Успехи современного естествознания. – 2006. – №2. – С. 37–38.
 84. *Лабораторное дело* / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] – 1988. – № 5. – С. 59–62.
 85. *Лебедев, Б.А.* Алкоголь и семья / Б.А. Лебедев – Л.: Медицина, 1974. – 72 с.
 86. *Легонькова, С.В.* Возрастные особенности манифестации фетального алкогольного синдрома / С.В. Легонькова, А.Б. Пальчик // Человек и алкоголь (алкогольные болезни): мат–лы 3–го междисциплинарного Российского конгресса (Санкт–Петербург, 23–24 апреля 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 57.

87. *Легонькова, С.В.* Клинико–функциональная характеристика фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / С.В. Легонькова. – СПб., 2011. – 23 с.
88. *Лежепекова, Л.Н.* Что надо знать при лечении алкоголизма? / Л.Н. Лежепекова. – 2–е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1981. – 64 с.
89. *Лисицын, Ю.П.* Медицинские последствия алкоголизма. Алкогольный синдром плода / Ю.П. Лисицын, П.И. Сидоров // Алкоголизм. Медико–социальные аспекты. – М.: Медицина. – 1990. – С. 221–228.
90. *Личко, А.Е.* Подростковая наркология: руководство / А.Е. Личко, В.С. Битенский. – Л.: Медицина, 1991. – 304 с.
91. *Малахова, Ж.* Фетальный алкогольный синдром у детей раннего возраста / Ж.Л. Малахова, Шилко, А.А. Бубнов. – М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 164 с.
92. *Малахова, Ж.Л.* Клинико–патогенетические основы фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.01.08 / Ж.Л. Малахова. – Екатеринбург, 2012. – 47 с.
93. *Малахова, Ж.Л.* Оценка фенотипических и психолого–педагогических характеристик детей в контексте последствий алкогольных эффектов плода / Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов, А.В. Ефремов // Уральский мед. журнал. – 2008. – №5 (45). – С. 67–70.
94. *Малахова, Ж.Л.* Фетальный алкогольный спектр нарушений / Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов // Вестник УрГМА. – 2008. – Вып. 16. – С. 20–24.
95. *Малахова, Ж.Л.* Экспериментальное подтверждение поражения центральной нервной системы при антенатальном воздействии алкоголем / Ж.Л. Малахова // Кубанский научн. мед. вестник. – 2009. – №4 (109). – С. 125–127.
96. *Мастюкова, Е.М.* Вопросы патогенеза алкогольной эмбриофетопатии / Е.М. Мастюкова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1987. – Т. 87, № 10. – С. 1565–1567.
97. *Мастюкова, Е.М.* Дефекты зрения и интеллекта при алкогольном синдроме плода / Е.М. Мастюкова // Дефектология. – 1989. – №6. – С. 9–13.

98. *Мастюкова, Е.М.* Роль алкоголизма родителей в этиологии нервно–психических расстройств у детей / Е.М. Мастюкова // Дефектология. – 1986. – № 2. – С. 77.
99. *Меньщикова, Е.Б.* Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Е.Б.Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] – Новосибирск: Арта, 2008. – 284 с.
100. *Микиртумов, Б.Е.* Клиническая психиатрия раннего детского возраста / Б.Е. Микиртумов, А.Г. Кощавцев, С.В. Гречаный. – СПб.: Питер, 2001.– 256 с.
101. *Мирошниченко, Л.Д.* Наркологический словарь. Алкоголизм / Л.Д. Мирошниченко, В.Е. Пелипас. – М.: Анахарсис, 2001. Ч.1. – 192 с.
102. *Михалевич, И.М.* Основы прикладной статистики: учеб. пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО. – 2013. – Ч. III. – 101 с.
103. *Москаленко, В.Д.* Профилактика алкогольного синдрома у плода и синдрома лишения наркотиков у новорожденных // Руководство по наркологии. – М.: Медпрактика, 2002. – 356 с.
104. *Москаленко, В.Д.* Профилактика алкогольного синдрома у плода и синдрома лишения наркотиков у новорожденных: нац. рук. / В.Д. Москаленко // Наркология. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – С. 643–645.
105. *Нарушение обмена цинка при пренатальном воздействии алкоголя / А.В. Скальный, К.Л. Кин, К.Д. Чемберс [и др.]* // мат-лы I Российского национального конгресса по наркологии с междунар. участием (Москва, 24–27 ноября 2009 г.). – М., 2009. – С. 18–19.
106. *Натяганова, Л.В.* Особенности окислительного стресса в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.03.03. Л.В. Натяганова. – Иркутск. – 2010. – 20 с.
107. *Нужный, В.П.* Алкогольная смертность и токсичность алкогольных напитков / В.П. Нужный, С.А. Савчук // Партнёры и конкуренты. Лабротариум. – 2005. – № 5. – С 5–7.

108. *О влиянии* алкоголизма родителей на развитие потомства / А.С. Семенов, Т.И. Серганова, А.В. Скальный [и др.] // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 49–53.
109. *Оготоева*, С.Н. Влияние «умеренного» употребления алкоголя во время беременности на микроэлементный состав крови женщин и состояние здоровья новорожденных детей / С.Н. Оготоева, Н.Н. Барашкова, Н.В. Борисова // Якутский мед. журнал. – 2009. – № 3. – С. 68–70.
110. *Оготоева*, С.Н. Микроэлементный состав крови беременных женщин при употреблении алкоголя / С.Н. Оготоева, Н.В. Борисова // Микроэлементы в медицине. – 2008. – Т. 9. Вып. 12. – С. 61.
111. *Окислительный* стресс при открытой абдоминальной травме с массивной кровопотерей / С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова, Ф.В. Кифус [и др.] – 2005. – №1. – С. 14.
112. *Особенности* гормонально–метаболических нарушений у женщин с гипоталамическим синдромом в зависимости от индекса массы тела / В.П. Ильин, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 2–1. – С. 117–121.
113. *Особенности* состояния антиоксидантной системы у здоровых лиц основных этнических групп прибайкалья / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 3. – С. 46–51.
114. *Особенности* течения раннего неонатального периода новорожденных от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом / С.Н. Оготоева, Н.В. Борисова, П.С. Тумусов [и др.] // Наука и образование. – 2009. – №2. – С. 49–51.
115. *Особенности* употребления алкоголя женщинами детородного возраста в современной России / Т.Н. Балашова, Е.Н. Волкова, Е.А. Косых [и др.] // Вестник Тамбовского университета. Сер. Гуманитарные науки. – 2012. – Т. 105, №1. – С. 4–7.
116. *Особенности* функционального состояния систем ПОЛ–АОЗ при гипоталамическом пубертатном синдроме / Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, В.А. Петрова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – №1. – С. 99 – 104.

117. Пальчик, А.Б. Неврологическая оценка новорожденных с алкогольным абстинентным синдромом / А.Б. Пальчик // Человек и лекарство: тез. докл. IV нац. конгресса. – М., 1997. – С. 97.
118. Пальчик, А.Б. Особенности формирования биоэлектрической активности у детей раннего возраста с антенатальной экспозицией токсичных веществ / А.Б. Пальчик, З.Г. Назджанова, С.В. Легонькова // Человек и алкоголь (алкогольные болезни): мат-лы 3-го междисциплинарного Российского конгресса (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 62.
119. Пальчик, А.Б. Токсические энцефалопатии новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 160 с.
120. Пальчик, А.Б. Фетальный алкогольный синдром: манифестация и динамика / А.Б. Пальчик, С.В. Легонькова // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
121. Пальчик, А.Б. Эволюционная неврология / А.Б. Пальчик. – СПб.: Питер, 2002. – 384 с.
122. Пальчик, А.Б. Этнические особенности манифестации фетального алкогольного синдрома / А.Б. Пальчик, С.В. Легонькова, Г.И. Софронова // Якутский мед. журнал. – 2011. – № 2. – С. 22–25.
123. Парамей, О.В. Женский алкоголизм и патология глаз у детей, страдающих фетальным алкогольным синдромом / О.В. Парамей // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 25–28.
124. Пашенков, С.З. Об алкогольных эмбриопатиях / С.З. Пашенков // Педиатрия. – 1980. – № 12. – С. 47.
125. Перинатальное поражение мозга у недоношенных детей, рожденных женщинами, употреблявшими алкоголь во время беременности / К. Холцман, Н. Панет, Р.И. Литтле [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 36.
126. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова, В.А. Петрова, Н.В.

- Корнакова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – Вып. 1. – С. 26–31.
- 127.** *Петров-Маслаков, М.А. Гигиена женщины / М.А. Петров-Маслаков // Историческое развитие акушерства и гинекологии. Эмбриогенез. Анатомия и физиология женских половых органов. Гигиена женщины. – М., 1961. – С. 416.*
- 128.** *Показатели окислительного стресса при эндокринном бесплодии у женщин основных этнических групп Бурятии / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Ч.1, № 3. – С. 21–24.*
- 129.** *Положенкова, Л.А. Алкоголь и потомство / Л.А. Положенкова, М.А. Шехтман // Советская медицина. – 1987. – № 12. – С. 51–54.*
- 130.** *Последствия потребления алкоголя для женщин, подростков, детей и семьи / Е.А. Кошкина, В.М. Гуртовенко, И.Д. Паронян [и др.] // Новости науки и техники. Сер. Алкогольная болезнь. Раздел 4. Алкогольный синдром плода. – ВИНТИ. – 1998. – №3. – С. 9–22.*
- 131.** *Потомство при экспериментальном алкоголизме и субстанция П / И. А. Коломейцева, Р. Вармут, М.Г. Айрапетянц [и др.] // Последствия алкогольной интоксикации для потомства / под. ред. М.Г. Айрапетянц. – М.: Наука, 1989. – 128 с.*
- 132.** *Потребление алкоголя во время беременности и фетальный алкогольный спектр нарушений в России: систематический обзор литературы / А.В. Ялтонская, В.М. Ялтонский, Я.В. Колпаков [и др.] // Наркология. – 2014. – № 6. – С. 81–90.*
- 133.** *Профилактика алкогольного синдрома плода и нарушений нейроразвития у детей: технология разработки профилактической программы / Т.Н. Балашова, Г.Л. Исурина, И.В. Грандильевская [и др.] // Рождение и жизнь: мат–лы междунар. конф. по клин. психологии детства (Санкт–Петербург, 15–16 октября 2010 г.) – СПб., 2010. – С. 233–238.*

134. *Профилактика фатального алкогольного синдрома и других нарушений развития плода под влиянием употребления алкоголя в период беременности: // Информационный бюллетень №1 / Т.Н. Балашова, Г.Б. Дикке, Г.Л. Инсурина [и др.]. – М.: ЦНИИОИЗ. – 2012. – 58 с.*
135. *Пучков, В.Ф. Разработка проблем медицинской эмбриологии в ИЭМе / В.Ф. Пучков // Российский биомедицинский журнал. Medlin. ru. – 2001. – Т. 2. – С. 308–313.*
136. *Радзинский, В.Е. Акушерство: практикум в 3 частях / В.Е. Радзинский. – М.: РУДН. – 2002. Ч. 2. Патологическое акушерство. – 310 с.*
137. *Радзинский, В.Е. Факторы перинатального риска: вредные привычки / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. – М.: Эксмо, 2009. – 288 с.*
138. *Рамазанова, Л.М. Алкоголь и его влияние на плод / Л.М. Рамазанова, С.М. Семятов // Вестник РУДН. Серия. Медицина. – 2002. – №1. – С. 274–281.*
139. *Регентова, А.Ю. Информированность как фактор влияния на отношение женщин к употреблению алкоголя во время беременности // Вестник ЮУрГУ. Сер. Психология. – 2012. – Вып. 18, № 31.– С. 12–14.*
140. *Резаев, А.А. Интегральный показатель для оценки состояния свободно-радикального окисления липидов у рабочих на производствах с вредными и опасными условиями труда / А.А. Резаев, Е.В. Кудрявцева, И.Н. Надеждина // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – № 3. – С.35–36.*
141. *Савельева, Г. М. Акушерство и гинекология: рук. для врачей и студентов / Г.М. Савельева, Л.Г. Сичинава / пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 738 с.*
142. *Сазонтова, Т.Г. Роль свободно-радикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Российский физиологический журнал. – 2005. – № 6.– С. 636–655.*
143. *Сафронов, И.Д. Роль жирорастворимых витаминов А и Е при адаптации и хронической патологии органов кровообращения, дыхания и пищеварения в*

- условиях Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Д. Сафронов. – Новосибирск, 1999. – 29 с.
144. *Сащенко, А. И.* Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.И. Сащенко. – М., 2007. – 25 с.
 145. *Свердлова, А.В.* Влияние пренатальной этаноловой хронической интоксикации на развитие потомства крыс в ранние сроки постнатального онтогенеза (по показателям нефрогенеза) / А.В. Свердлова // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – №1. – С. 148–150.
 146. *Скальный, А.В.* Дефицит цинка у матери, плода и потомства при злоупотреблении алкоголем / А.В. Скальный, А.М. Скосырева // *Акушерство и гинекология*. – 1987. – № 4. – С. 51–56.
 147. *Скальный, А.В.* Дисбаланс цинка и других микроэлементов при алкоголизме и алкогольной эмбриофетопатии в России / А.В. Скальный, С.Ю. Курашова, Е.С. Вятчанина // *Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири: мат-лы 2 междунар. летней школы мед. антропологии (Салехард, 24–28 июня 2009 г.)*. URL: http://old.iea.ras.ru/conferences/2009/medanrtho_summer_school/texts/skalynyi-kurchashova-viatchanina.pdf.
 148. *Скосырева, А.М.* Действие этилового спирта в период онтогенеза / А.М. Скосырева // *Акушерство и гинекология*. – 1980. – № 12. – С. 7–9.
 149. *Смольникова, Н.М.* Влияние этанола при антенатальном воздействии на ранние стадии развития потомства / Н.М. Смольникова, С.Н. Стрекалова // *Фармакология и токсикология*. – 1982. – № 6. – С. 68–71.
 150. *Соколовская, Т.А.* Влияние алкоголизма родителей на формирование инвалидности у детей / Т.А. Соколовская, А.Е. Азарко, О.В. Дмитриева // *Социальные аспекты здоровья населения: информ.-анал. вестник*. – 2009. – № 1. [Электронный ресурс] URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/110/30/>

151. *Солонский, А.В.* Морфологические закономерности ранних стадий развития головного мозга в условиях пренатальной алкоголизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.25, 14.00.45 / А.В. Солонский. – Томск, 2008. – 38 с.
152. *Солонский, А.В.* Формирование кровеносных сосудов эмбрионального мозга человека в условиях пренатальной алкоголизации / А.В. Солонский // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, №12. – С. 71–73.
153. *Солонский, А.Н.* Ультраструктурные и морфометрические особенности синаптогенеза мозга эмбриона и плодов человека в условиях пренатального воздействия этанола / А.Н. Солонский, С.В. Логвинов // Бюлл. сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 35–39.
154. *Сопоставление* различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан–изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 1. – С.127–131.
155. *Состояние* гормонально–метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 157–160.
156. *Состояние* показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у девушек–подростков разных групп здоровья / Л.И. Колесникова, Б.Я. Власов, О.В. Кравцова [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – № 3–4. – С. 50 – 54.
157. *Социально-гигиеническая характеристика и репродуктивное здоровье женщин с заболеваниями панкреатобилиарной системы* / А.Т. Егорова, В.Ф. Капитонов, Н.В. Баранюк [и др.] // Современное исследование социальных проблем. – 2012. – № 6. – С. 34.
158. *Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel* / С.М. Лапач, С.М. Лавач, А.В. Чубенко [и др.] – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

159. *Стрижаков, А.Н.* Клиническое значение ультразвукового исследования эмбриона и экстраэмбриональных структур в прогнозировании исходов беременности у женщин с невынашиванием / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5-12.
160. *Сусков, И.И.* Алкоголь и наследственность / И.И. Сусков. – М.: Знание, 1988. – 64 с.
161. *Таболин, В.А., Урывчиков Г.А.* Алкогольный синдром плода: обзор литературы / В.А. Таболин, Г.А. Урывчиков // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – № 5. – С. 48–54.
162. *Тиганов, А.С.* Руководство по психиатрии / А.С. Тиганов; под ред. А.С. Тиганова. – М., 1999. – Т. 2. – 784 с.
163. *Тихомолова, Е.Г.* Перекисное окисление и состав липидов мембран эритроцитов при вирусных гепатитах А и В / Е.Г. Тихомолова, Г.К. Новицкий, А.Ф. Подлевский // Казанский мед. журнал. – 1996. – № 6. – С. 439–440.
164. *Ульяновская, Т.Н.* Социально–психологические особенности беременных женщин, употребляющих алкоголь / Т.Н. Ульяновская, А.Г. Соловьев // Экология человека. – 2010. – № 4. – С. 42–45.
165. *Факторы роста и их роль в регуляции репродуктивной функции у больных с синдромом поликистозных яичников* / В.А. Бурлёв, А.С. Гаспаров, Н.С. Аванесян и др. // Проблемы репродукции – 1998. – Т. 4, № 3. – С. 17–25.
166. *Фетальный алкогольный синдром* / Т.Н. Балашова, Е.Н. Волкова, Г.Л. Исурина и др. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2012. – 52 с.
167. *Фетальный алкогольный синдром в различных контингентах детей и подростков* / Г.С. Маринчева, Е. Рали, В.В. Коновалова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – № 3. – С. 17–22.
168. *Фетальный алкогольный синдром: клинико–экспериментальные сопоставления* / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов [и др.] // Наркология. – 2009. – № 8. – С. 38–40.

169. *Фетальный* алкогольный синдром: риск развития и эффективность профилактики / Т.Н. Балашова, Е.А. Варавикова, Е.Н. Волкова [и др.] // Мать и Дитя : мат-лы форума (Москва, 27–30 сентября 2011 г.). – М., 2011. – С. 27–30
170. *Фетальный* алкогольный синдром: структура учебного плана и учебное руководство для образовательной и практической деятельности медиков и специалистов смежных отраслей здравоохранения. – Оклахома, 2008. – 292 с.
171. *Фетальный* алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 4 (36). – С. 108–111.
172. *Фролова, О.Г.* Гигиена беременной / О.Г. Фролова, Е.И. Николаева. – М.: Медицина, 1987. – 64 с.
173. *Функциональная* активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств / С.И. Колесников, Л.И. Колесникова, В.В. Долгих [и др.] // под общ. ред. С.И. Колесникова. – Новосибирск: Наука, 2008. – 199 с.
174. *Хацкель, С.Б.* Алкоголь – важнейший фактор фетального программирования / С.Б. Хацкель, И.В. Попов // Человек и алкоголь (алкогольные болезни): мат-лы 3 междисциплинарного Российского конгресса (Санкт–Петербург, 23–24 апреля 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 88–89.
175. *Хацкель, С.Б.* Анализ фенотипа у воспитанников домов ребенка / С.Б. Хацкель, И.В. Попов // Terra Medica: Педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 35–40.
176. *Хацкель, С.Б.* Возрастные аспекты фетального программирования кардиоваскулярной патологии под влиянием алкоголя / С.Б. Хацкель, И.В. Попов // Человек и алкоголь (алкогольные болезни): мат-лы 3 междисциплинарного Российского конгресса (Санкт–Петербург, 23–24 апреля 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 89–90.
177. *Хацкель, С.Б.* Малые аномалии развития: прогностический показатель неблагоприятного течения ребенка больной алкоголизмом матери / С.Б. Хацкель, И.В. Попов // Морфология. – 2005. – Т. 127, № 3. – С. 68–71.

178. *Хорошкина, Л.А.* Влияние никотиновой и алкогольной зависимости женщины на здоровье новорожденного / Л.А. Хорошкина, Л.А. Кривцова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2010. – № 4 (43). – С. 35–38.
179. *Чеботарь, Н.А.* Механизмы тератогенного действия алкоголя / Н.А. Чеботарь, Л.А. Конописцева Л.А. // *Морфология*. – 1993. – Т. 105, Вып. 9/10. – С. 19–26.
180. *Черняускене, Р.Ч.* Одновременное флюориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // *Лабораторное дело*. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
181. *Черствой, Е.Д.* Болезни плода, новорожденного и ребенка / Е.Д. Черствой, Г.И. Кравцова. – Минск, 1991. – 17 с.
182. *Шабалов, Н.П.* Неонатология / Н.П. Шабалов. – СПб.: – 1997. – Т. 1. – 496 с.
183. *Шеффер, К.К.* Функциональное состояние зрительного анализатора у детей подросткового возраста с фетальным алкогольным синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.07 / К.К. Шеффер. – СПб., 2012. – 26 с.
184. *Шилко, В.И.* К патогенезу фетального алкогольного синдрома / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов // *Вестник Уральской мед. академической науки*. – 2011. – № 3 (36). – С. 55–58.
185. *Шилко, В.И.* О роли трансформирующего фактора роста TGF- β 1 в развитии фетального алкогольного синдрома / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, М.Ю. Зильбер // *Клинико–лабораторный консилиум*. – 2011. – № 1 (37). – С. 46–48.
186. *Шилко, В.И.* Поражение головного мозга при фетальном алкогольном синдроме / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов // *Бюлл. экспериментальной биологии и медицины*. – 2010. – Т. 150, № 7. – С. 100–103.
187. *Шилко, В.И.* Трансформирующий фактор роста у беременных женщин страдающих алкоголизмом, и у детей с фетальным алкогольным синдромом / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, М.Ю. Зильбер // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2010. – № 6. – С. 20–22.

188. Шилко, В.И. Фетальный алкогольный синдром / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов [и др.] // Нижегородский мед. журнал. – 2008. – Т. 2, Вып 1. – С. 94–98.
189. Шилко, В.И. Фетальный алкогольный синдром: клинико–патогенетическая характеристика последствий у детей раннего возраста / В.И. Шилко. – Екатеринбург: УГМА, 2011. – 169 с.
190. Шилко, В.И. Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников социальных учреждений / В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, Ж.Л. Шукшина // Казанский мед. журнал. – 2009. – Т. 90, №5. – С. 647–650.
191. Ширяева, Т.Ю. Синдром перинатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдалённых гормонально–метаболических последствий: лекции по педиатрии / Т.Ю. Ширяева, М.Ф. Логачёв. – 2002. – Т. 2. – С. 73–85.
192. Шурыгин, Г.И. Об особенностях психического развития детей от матерей, страдающих хроническим алкоголизмом / Г.И. Шурыгин // Педиатрия. – 1974. – №11. – С. 71–73.
193. Юнкеров, В.И. Математико–статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – 3–е изд., доп. – СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.
194. Юрьев, В.В. Оценка основных антропометрических показателей и некоторых физиологических параметров у детей Северо–Запада / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский. – СПб.: СПбГПМА, 2000. – 64 с.
195. *A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder* / C.D. Coles, K.A. Platzman, C.L. Raskind–Hood et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1997. – Vol. 21, N 1. – P.150–161.
196. *A critical role of Pax6 in alcohol–induced fetal microcephaly* / Y. Peng, P.H. Yang, O.G. Wong et al. // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 16. – P. 370–376.
197. *Abel, E.L. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect* / E.L. Abel // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1995. – Vol. 17, N 4. – P. 437–443.
198. *Abel, E.L. Factors affecting the outcome of maternal alcohol exposure: II:*

- maternal age / E.L. Abel, B.A. Dintcheff // Neurobehav. Toxicol. Teratol. – 1985. – Vol. 7. – P. 263–266.
- 199.** *Abel*, E.L. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences / E.L. Abel, J.H. Hannigan // Neurotoxicol. Teratol. – 1995. – Vol. 17, N4. – P. 448 – 162.
- 200.** *Abnormalities* of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol / E.P. Riley, S.N. Mattson, E.R. Sowell et al. // Alcohol. Clinical. Exp. Res. – 1995. – Vol. 19, N5. – P. 1198–1202.
- 201.** *Administration* of eliprodil during ethanol withdrawal in the neonatal rat attenuates ethanol-induced learning deficits / J.D. Thomas, G.G. Garcia, H.D. Dominguez et al. // Psychopharmacology (Berl). – 2004. – Vol. 175. – P. 189–195.
- 202.** *Alcohol* consumption by pregnant women in the Nizhny Novgorod region, Russia / E.A. Kosyh, T. Balachova, B. Bonner et al. // Alcohol Clin Exp Res. – 2010. – 34. – P. 111A.
- 203.** *Alcohol* consumption patterns among pregnant women in the Moscow region of the Russian Federation / C.D. Chambers, L. Kavteladze, L. Joutchenko et al. // Alcohol. – 2006. – 38. – P. 133–137.
- 204.** *Alcohol* dehydrogenase-2*3 allele protects against alcohol-related birth defects among African Americans / D.G. McCarver, H.R. Thomasson, S.S. Martier et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 283. – P. 1095–1101.
- 205.** *Alcohol* expectancy responses from first year medical students: are they prone to alcoholism? / B. Ganaraja, M. Kotian, R. Bhat et al. // Indian J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 61, N9. – P. 511–516.
- 206.** *Alcohol* screening questionnaires in women: A critical review / K.A. Bradley, J. Boyd-Wickizer, S.H. Powell et al. // J. Am. Med. Associat. – 1998. – Vol. 280. – P. 166–171.
- 207.** *Allen*, J.P. The role of laboratory tests in alcoholism treatment / J.P. Allen, R.Z. Litten // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2001. – Vol. 20, N 1. – P. 81–85.
- 208.** *Altered* mRNA expression pattern of placental epidermal growth factor receptor

- (EGFR) in pregnancies complicated by preeclampsia and/ or intrauterine growth retardation / M. Faxen, J. Nastell, A. Blanck et al. // *Am J Perinatol.* – 1998. – Vol. 15, N 1. – P. 9–13.
- 209.** *American Academy of Pediatrics* (May, 1993). Fetal alcohol syndrome end fetal alcohol effects, *Pediatrics.* – 1993. – Vol. 19 (5). – P. 1004–1006.
- 210.** *Anderson, P.O.* The galactopharmacopedia, alcohol and breastfeeding. / P.O. Anderson // *J. Hum Lact.* – 1995. – Vol. 11. – P. 321–3.
- 211.** *Attitudes and approaches of Canadian providers to preconception counselling and the prevention of fetal alcohol spectrum disorders* / S.C. Tough, M. Clarke, M. Hicks et al // *J. FAS Int.* – 2005. – Vol. 3. – N 3e. Available from: www.motherisk.org/JFAS. Accessed 2005 July 21.
- 212.** *Bailey, S.M.* Ethanol stimulates the production of reactive oxygen species at mitochondrial complexes I and III / S.M. Bailey, E.C. Pietsch, C.C. Cunningham // *Free Radic Biol Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 891–900.
- 213.** *Barden-O'Fallon, J.* Women's health in the Russian Federation: the Russia Longitudinal Monitoring Survey 2010 / J. Barden-O'Fallon, Z. Reynolds, I.S. Speizer. – Chapel Hill: USAID, 2010. – 29 p.
- 214.** *Bearer, C.F.* Markers to detect drinking during pregnancy / C.F. Bearer // *Alcohol. Res. Health.* – 2001. – Vol. 25, N3. – P. 210–218.
- 215.** *Behavior and emotional problems at school age in alcoholaffected children* / C.D. Coles, K.A. Platzman, R. Brown et al. // *Alcoholism* – 1997. – Vol. 21, N 3. – P. 116.
- 216.** *Brain Dysmorphology in Individuals with Severe Prenatal Alcohol Exposure* / B.F. Habbick, P.M. Blakley, C.S. Houston et al. // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* – 2001. – Vol. 22, N 5. – P. 340–341.
- 217.** *Bray, L.A.* Effect of ethanol on development of fetal mouse thymocytes in organ culture / L.A. Bray, H. Shao, S.J. Ewald // *Cell. Immunol.* – 1993. – Vol. 151. – P. 12–23.
- 218.** *Cahuana Cardenas, A.* Embriofetopatía alcohólica. Estudio de 17 casos / A. Cahuana Cardenas, J.M. Catri Tahiell // *An. Esp. Pediatr.* – 1982. – Vol. 16, N4. –

- P. 302–314.
219. *Cell* population depletion associated with fetal alcohol brain damage: mechanisms of BAC-dependent cell loss / J.R. West, C.R. Goodlett, D.J. Bonthius et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. – P. 813–818.
 220. *Ceramide* pathways modulate ethanol-induced cell death in astrocytes / M. Pascual, S.L. Valles, J. Renau-Piqueras et al. // *J. Neurochem.* – 2003. – Vol. 87. – P. 1535–1545.
 221. *Chandra*, A. Significance of oxidative stress in human reproduction / A. Chandra, N. Surti, S. Kesavan, A. Agarwal // *Arch. Med.* – 2009. – Vol. 5. – P. 528 – 542.
 222. *Chang*, G. Alcohol-Screening instruments for pregnant women // *Alcohol. Res. Health.* – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 204–209.
 223. *Church*, M. Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: findings from case reports / M. Church, K.P. Gerkin // *Pediatrics.* – 1988. – Vol. 82. – P. 147–154.
 224. *Clinical* practice characteristics and preconception counseling strategies of health care providers who recommend alcohol abstinence during pregnancy / S.C. Tough, M. Clarke, M. Hicks et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2004. – Vol. 28, N 11. – P. 1724–31.
 225. *Coles*, C.D. Fetal Alcohol Exposure and Attention: Moving Beyond ADHD / C.D. Coles // *Alcohol. Res. Health.* – 2001. – Vol. 25, N 3. – P. 199–203.
 226. *Coles*, C.D. Neonatal ethanol withdrawal: Characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates / C.D. Coles, J.E. Smith, P.M. Femhoff // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol. 105, N 3. – P. 445–451.
 227. *Comparison* of social abilities of children with fetal alcohol syndrome to those of children with similar IQ scores and normal controls / S.E. Thomas, S.J. Kelly, S.N. Mattson et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, N 2. – P. 528–533.
 228. *Costa*, E.T. A review of the effects of prenatal or early postnatal ethanol exposure on brain ligand-gated ion channels / E.T. Costa, D.D. Savage, C.F. Valenzuela // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2000. – Vol. 24. – P. 706–

715.

229. *Crain, L.S.* Nail dysplasia and fetal alcohol syndrome / L.S. Crain, N. Fitzmaurice // *Mer. J. Dis. Child.* – 1983. – Vol. 137, N 11. – P. 1069–1072.
230. *Daniel, M.A.* Quantitative comparison of maternal ethanol and maternal tertiary butanol diet on postnatal development / M.A. Daniel, M.A. Evans // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1982. – Vol. 222, N 2. – P. 294–300.
231. *Deltour, L.* Ethanol inhibition of retinoic acid synthesis as a potential mechanism for fetal alcohol syndrome L. Deltour, H.L. Ang, G. Duester // *FA– SEB J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1050–1057.
232. *Developmental* pathway modeling in considering behavior problems in young Russian children / V. Ruchkin, W.S. Gilliam, L. Mayes et al. // *Child Psychiatry Hum Dev.* – 2008. 39. – P. 49–66.
233. *Deviations* in brain early serotonergic development as a result of fetal alcohol exposure / F.C. Zhou, Y. Sari, J. K. Zhang et al. // *Neurotox. Res.* – 2002.– Vol 4. – P. 337–342.
234. *Devries, J.* Fetal alcohol syndrome through the eyes of parents / J. Devries, A. Waller // *Addiction Biology.* June 2004. – Vol. 9. – P. 119–126.
235. *Effects* of alcohol use, smoking, and illicit drug use on fetal growth in black infants / J.L. Jacobson, S.W. Jacobson, R.J. Sokol et al. // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 124. – P. 757–764.
236. *Effects* of prenatal alcohol exposure at school age. I. Physical and cognitive development / C.D. Coles, R.T. Brown, I.E. Smith et al. // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1991. – Vol. 13, N 4. – P. 357–367.
237. *Elevated* plasma cortisol concentrations: A link between low birthweight and the insulin resistance syndrome / D.I. Phillips, J.P. Barker, C.H.D. Fall et al.// *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 1998. – Vol. 83. – P. 757–760.
238. *Ethanol* teratogenesis in the C57BL/6J, DBA/2J and A/J inbred mouse strains / S.L. Boehm, K.R. Lundahl, J. Caldwell et al. // *Alcohol.* – 1997. – Vol. 14, N 4.– P. 389–395.
239. *Ethanol*-induced decrease of the expression of glucose transport protein (Glut3)

- in the central nervous system as a predisposing condition to apoptosis: the effect of age / P. Fattoretti, C. Bertoni–Freddari, T. Casoli et al. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2003. – Vol. 1010. – P. 500–503.
- 240.** *Ethanol*-induced cell death in cultured rat astroglia / A. Holownia, M. Ledig, J.F. Menez et al. // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1997. – Vol. 19. – P. 141–146.
- 241.** *Fetal* alcohol neuroendocrinopathies / P.K. Rudeen, J.A. Taylor, R.R. Watson et al. // *Alcohol and Neurobiology: Brain Development and Hormone Regulation.* – Boca Raton: CRC Press. – 1992. – P. 109–138.
- 242.** *Fetal* alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis / A. Chudley, J. Conry, J. Cook et al. // *CMAJ.* – 2005. – Vol. 172, 6. – Suppl. – 21 p. URL: http://www.cmaj.ca/content/172/5_suppl/SI.full.pdf+html.
- 243.** *Fetal* alcohol spectrum disorders: An international perspective / K. Stromland, S.N. Mattson et al. // *Alcohol Clin, Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1121–1126.
- 244.** *Fetal* alcohol syndrome: current status of pathogenesis / S. Schenker, H.C. Becker, C.L. Randall et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1990. – Vol. 14. – P. 635–647.
- 245.** *FGF*–2, *NGF* and *IGF*–1, but not *BDNF*, utilize a nitric oxide pathway to signal neurotrophic and neuroprotective effects against alcohol toxicity in cerebellar granule cell cultures / D.J. Bonthius, B. Karacay, D. Dai et al. // *Brain Res Dev Brain Res.* – 2003. – Vol. 140. – P. 15–28.
- 246.** *Franco*, R. Apoptosis and glutathione: Beyond an antioxidant / R. Franco, J.A. Cidlowski // *Cell Death Differ.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1303–1314.
- 247.** *Ge*, Y. Alterations of cerebellar mRNA specific for *BDNF*, *p75NTR*, and *TrkB* receptor isoforms occur within hours of ethanol administration to 4-day-old rat pups / Y. Ge, S.M. Belcher, K.E. Light // *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* – 2004. – Vol. 151. – P. 99–109.
- 248.** *Gene*–regulatory activity of α –tocopherol / G. Rimbach, J. Moehring, P. Hueble et al. // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 1746 – 1761.
- 249.** Genetic influences on craniofacial outcome in an avian model of prenatal alcohol exposure / B. Su, K.A. Debelak, L.L. Tessmer et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* –

2001. – Vol. 25. – N 1. – P. 60– 69.
250. *Gilliam, D.M.* Maternal genetic effects on ethanol teratogenesis and dominance of relative embryonic resistance to malformations / D.M. Gilliam, K.T. Irtenkauf // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1990. – Vol, N 14. – P. 539–545.
 251. *Gladstone, J.* Reproductive risks of binge drinking during pregnancy / J. Gladstone, I. Nulman, G. Koren // *Reprod Toxicol.* – 1996. – Vol, N 10. – P. 3–13.
 252. *Grjibovski, A.* Socio–demographic determinants of poor infant outcome in north–west Russia // *Pediatric and Perinatal Epidemiology* / A. Grjibovski, L.O. Bygren, B. Svartbo. – 2002. – N 16. – P. 255–262.
 253. *Gummel, K.* Visuo–motor performance in children visually impaired due to fetal alcohol syndrome (FAS) / K. Gummel. – Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet, 2013. – 36 p.
 254. *Hazelett, S.E.* Evaluation of acetaldehyde–modified hemoglobin and other markers of chronic heavy alcohol use effects of gender and hemoglobin concentration / S.E. Hazelett, R.A. Liebelt, W.J. Browk // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, N 8. – P. 1813–1819.
 255. *Health and outcome in two cities in the Kola Peninsula, northwestern Russia* / L.V. Talykova, A. Vakt skjold, N.G. Serebrjakova et al. // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2007. – Vol. 66. – P. 168–181.
 256. *Helander, A A. Hiltunen* Comparison of urinary 5–hydroxytyptophol, breath ethanol, and self–report for detection of recent alcohol use during outpatient treatment: A study on methadone patients / A. Helander, J. Von, A. Wachnfeldt // *Drug. Alcohol. Depend.* – 1999. – Vol. 56, N 1. – P. 33–38.
 257. *Henderson, G.I.* Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus / G.I. Henderson, J.J. Chen, S. Schenker // *Front. Biosci.*– 1999. – Vol. 4. – P. 541–550.
 258. *Hissin, P.J.* Afluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hissin, R. Hilf // *Analytical Biochemistry.* – 1976. – N 74. – P. 214–216.
 259. *Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: Determinants of fetal*

- growth in northwest Russia / A. Grjibovski, L.O. Bygren, B. Svartbo et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol 83. – P. 1159–1166.
- 260.** *Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder.* Teratology / P.D. Sampson, A.P. Streissguth, F.L. Bookstein et al. – 1997. – Vol. 56, N 5. – P. 317–26.
- 261.** *Inhibition by ethanol of the oxytocin response to breast stimulation in normal women and the role of endogenous opioids* / V. Coiro, A. Alboni, D. Gramellini et al. // *Acta Endocrin.* – 1992. – Vol. 126. – P. 213-216.
- 262.** *Is it all right to drink a little during pregnancy?* / G. M. D. Koren, D. Caprara, D. Chan et al. // *Canadian Family Physician.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1643–1644.
- 263.** *Jiang, Z.* The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? / Z. Jiang // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. –Vol. 50. – P. 907–917.
- 264.** *Johnson, V.P.* Fetal alcohol syndrome: craniofacial and central nervous system manifestations / V.P. Johnson, V.W. Swayze, Y. Sato // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. –Vol. 61. – P. 329–339.
- 265.** *Jones, K.L.* Accuracy of the diagnosis of physical features of fetal alcohol syndrome by pediatricians after specialized training / K.L. Jones, L.K. Robinson, L.N. Bakhireva // *Pediatrics.* – 2006. – 118. – P. 1734–1738.
- 266.** *Jones, K.L.* Biomarkers of fetal exposure to alcohol: Identification of at-risk pregnancies / K.L. Jones, C. Chambers // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – P. 316–318.
- 267.** *Jones, K.L.* Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy / K.L. Jones, D.W. Smith // *Lancet.* – 1973. – Vol. 2. – P. 999–1001.
- 268.** *Josub, S.* Fetal alcohol syndrome revisited / S. Josub, M.L. Fuchs, N. Bmgol // *Fedamcs.* – 1981. – Vol. 68, N41. – P. 475–479.
- 269.** *Kaya, N.E.* Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant / N.E. Kaya // *Molecular Vision.* – 2009. – Vol. 15. – P. 855 – 860.
- 270.** *Koechung, U.M.* Relationship between blood catalase activity and drinking history in a human population, a possible biological marker of the affinity to

- consume alcohol / N.M. Koechung, Z. Amit // *Alcohol. Alcohol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 181–188.
- 271.** *Kristjanson, A.F.* Alcohol use in pregnant and non-pregnant Russian women / A.F. Kristjanson, S.C. Wilsnack, E. Zvartau // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2007. – N 31. – P. 299–307.
- 272.** *Lash, L.H.* Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications / L.H. Lash // *Chem. Biol. Interact.* – 2007. – Vol. 163. – P. 54–67.
- 273.** *Lee, M.* Hormonal changes in rats consuming alcohol prior to and during gestation / M. Lee, K. Wakabayashi // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1985. – Vol. 9. – P. 17–420.
- 274.** *Lemoine, P.* The history of alcoholic fetopathies / P. Lemoine // *J FAS Int.* – 2003. – Vol. 1. – P. 2.
- 275.** *Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees apropos de 127 cas* / P. Lemoine, H. Harouseau, J.T. Borteryu et al. // *Quest. Med.* – 1968. – Vol. 21. – P. 476–82.
- 276.** *Lieber, C.S.* Alcohol–nutrition interaction / C.S. Lieber // *Alcohol* . – 1984. – Vol. 48, N 1. – P. 151–157.
- 277.** *Light, K.E.* Time course and manner of Purkinje neuron death following a single ethanol exposure on postnatal day 4 in the developing rat / K.E. Light, S.M. Belcher, D.R. Pierce // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 114. – P. 327–337.
- 278.** *Livy, D.J.* Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus / D.J. Livy, E.K. Miller., S.E. Maier // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 447–458.
- 279.** *Lodge, J.K.* Mass spectrometry approaches for vitamin E research / J.K. Lodge // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1066–1070.
- 280.** *Loser, H.* Schwachformen der Alkoholembyopathie nach ex-zessivem Alkoholgenuß / H. Loser, K. Gravinghoff, P. Rustemeyer // *Mschr. Kinder- heilk.* – 1989. – Bd. 137, N 12. – S. 764–769.
- 281.** *Low birth-weight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to*

- maternal smoking / B.L. Horta, C.G. Victora, A.M. Menezes et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 1997. Vol. 11, N 2. – P. 140–51.
- 282.** *Lundberg, L.S.* Low to moderate gestational alcohol use and intraterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery / L.S. Lundberg, M.B. Bracken, A.F. Saftlas // *Ann. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 498– 508.
- 283.** *Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome* / V.W. Swayze, V.P. Johnson, J.W. Hanson et al.// *Pediatrics.* – 1997. – Vol. 99. – P. 232–240.
- 284.** *Mapping continued brain growth and cortical gray matter density reduction in frontal cortex: inverse relationships during post adolescent brain maturation* / D.R. Sowell, P.M. Thompson, K.D. Tessner et al. // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 8819–8829.
- 285.** *May, P.A.* Epidemiology of fetal alcohol syndrome in a South African Community in the Western Cape Province / P.A. May, L.E. Brooke, J.P. Gossage // *Am. J. Publ. Health.* – 2000. – Vol. 90, N 12. –P. 1905–1912.
- 286.** *Menella, J.A.* Infant's suckling response to the flavor of alcohol in mother's milk / J.A. Menella // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1997, – Vol. 21, N 5. – P. 581.
- 287.** *Mennella, J.A.* Alcohol's effect on lactation / J.A. Menella // *Alcohol. Res. Health.* –2001. –Vol. 25, N3. – P. 230–234.
- 288.** *Mennella, J.A.* Effects of exposure to alcohol in mother's milk on infant sleep / J.A. Mennella, C.J. Gerrish // *Pediatrics.* – 1998. – Vol.– P. 101–102.
- 289.** *Michaelis, E.K.* Cellular and molecular bases of alcohol's teratogenic effects / E.K. Michaelis, M.L.. Michaelis // *Alcohol. Health Res. World.* – 1994. – Vol. 18, N1. – P. 17–21.
- 290.** *Michaelis, E.K.* Fetal alcohol exposure: Cellular toxicity and molecular events involved in toxicity / E.K. Michaelis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14. –P. 819–826.
- 291.** *Miller, L.C.* Fetal alcohol spectrum disorders in children residing in Russian orphanages: A phenotypic survey / L.C. Miller, W. Chan., A. Litvinova // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – Vol. 30. – P. 531–538.

292. *Miller, L.C.* Medical diagnoses and growth of children residing in Russian orphanages / L.C. Miller, W. Chan, A. Litvinova // *Acta Paediatrica*. – 2007. – Vol. 96. – P. 1765–1769.
293. *Miller, M.W.* Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex / M.W. Miller // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 139–143.
294. *Moderate* maternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion / G.C. Windham, J. Von Behren, L. Fenster et al. // *Epidemiology*. – 1997. – Vol. 8. – P. 509–514.
295. *Morrow–Tlucak.* Underreporting of alcohol use in pregnancy: Relationship to alcohol / M. Morrow–Tlucak, C.B. Emhart, R.J. Sokol // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1989. – Vol. 13. – P. 399–401.
296. *Motion* perception in children with foetal alcohol syndrome / K. Gummel, J. Ygge, M. Benassi et al. // *Acta Paediatrica*. – 2012. – Vol. 101, N 8. – P. 327–332.
297. *Mundle, G.* Sex differences of carbohydrate–deficient transferrin, gamma–glutamyl– transferase, and mean corpuscular volume in alcohol–dependent patients / G. Mundle, J. Munkes, K. Acermann // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2000. – Vol. 24. – P. 1400–1405.
298. *Nagral, S.* Vitamin A and regulation of gene expression / S. Nagral, R.A. Chandraratha // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc.* – 1998. – Vol. 1, № 2. – P. 341–346.
299. *Nestler, V., Spohr H.L., Steinhausen H.Ch.* Mehrdimensionale studien zur Alkoholembryopathie / V. Nestler, H.L. Spohr, H.Ch. Steinhausen // *Mschr. Kinderheilk.* – 1981. – Vol. 129, N 7. – P. 404–409.
300. *Neurobehavioral* consequences of prenatal alcohol exposure: An international perspective / E.P. Riley, S.N. Mattson, T.-K. Li et al. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2003. – 27. – P. 362–373.
301. *Neuropsychological* deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings / H.C. Olson, J.J. Feldman, A.P. Streissguth et al. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22. – P. 1998.

302. *Niki, E.* Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects / E. Niki // *Free Radic. Biol.Med.* – 2009. – Vol. 47. – P. 469–481.
303. *O'Connor, M.J.* Alcohol use in primiparous women older than 30 years of age: Relation to infant development / M.J. O'Connor, N.J. Brill, M. Sigman // *Pediatrics.* – 1986. – Vol. 78, N 3. – P. 444–450.
304. *Oakley, A.* Glutathione transferases: a structural perspective / A. Oakley // *Drug. Metabol. Rev.* – 2011. – Vol. 43. – P. 138–151.
305. *Olson, H.C.* Development and psychopathology: fetal alcohol syndrome and related conditions / H.C. Olson, B.A. Morse, C. Huffine // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* – 1998. – Vol. 3. – P. 262–284.
306. *Pattern* of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers / K.L. Jones, D.W. Smith, C.N. Ulleland et al. // *Lancet.* – 1973. – Vol. 1. – P. 1267–1271.
307. *Phillips, D.I.* Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from three populations / D.I. Phillips // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1301–1306.
308. *Physical* and neurodevelopmental evaluation of children adopted from Eastern Europe / M. Robert, A. Carceller, V. Domken et al. // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – 16. – P. 432–440.
309. *Prenatal* Alcohol Exposure and Childhood Behavior at Age 6 to 7 Years: I. Dose–Response Effect / B. Sood, V. Delaney–Black, Ch. Covington et al. // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108, N 2. – P. 34.
310. *Prenatal* exposure to alcohol and school problems in late childhood: A longitudinal prospective study / H.C. Olson, P.D. Sampson, H.M. Barr et al. // *Dev. Psychopathol.* – 1992. – Vol. 4. – P. 341–359.
311. *Randall, C.L.* Alcohol and pregnancy: highlights from three decades of research / C.L. Randall // *J. Stud. Alcohol.* – 2001. – Vol. 62. – P. 554–561.
312. *Raucy, J.L.* Human lymphocyte cytochrome P450 2E1, a putative marker for alcohol–mediated changes in hepatic chlorzoxamzone activity / J.L. Raucy // *Drug. Metab. Dispos.* – 1991. – Vol. 25. – P. 1429–1435.
313. *Relation* of maternal age and pattern of pregnancy drinking to functionally

- significant cognitive deficit in infancy / J.L. Jacobson, S.W. Jacobson, R.J. Sokol et al // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1998. – Vol. 22, N 2. –P. 345–351.
- 314.** *Riley, E.P Fetal Alcohol Spectrum Disorders: An Overview with Emphasis on Changes in Brain and Behavior / E.P. Riley, C.L. McGee // Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 357–365.
- 315.** *Riley, E.P. Teratogenic effects of alcohol: a decade of brain imaging / E.P. Riley, C.L. McGee, E.R. Sowell // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 127. – P. 35–41.
- 316.** *Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects / A.P. Streissguth, F.L. Buokstein, H.M. Barr et al. // J. Dev Behav Pediatr.* – 2004. – Vol. 25, N 4. P. 28–38.
- 317.** *Russell, M. New assessment tools for risk drinking during pregnancy: T-ACE, TWEAK, and others / M. Russell // Alcohol Health Res. World.* – 1994. – Vol. 18, N 1. P. 55–61.
- 318.** *Russell, M. Screening for pregnancy risk–drinking / M. Russell, S.S. Martier, R.J. Sokol //Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1994. – Vol. 18. –P. 1156–1161.
- 319.** *Serotonin as a developmental signal / P.M. Whitaker-Azmitia, M. Druse, P. Walker et al. // Behav. Brain. Res.* – 1996. – Vol. 73. – P. 19– 29.
- 320.** *Severe Vitamin E deficiency exacerbates acute hyperoxic lung injury associated with increased oxidative stress and inflammation / S. Yamaoka, H.S. Kim, T. Ogihara et al. // Free Radical Res.* – 2008. – Vol. 42. – P. 602 – 612.
- 321.** *Shibley, I.A.J. Metabolic and mitotic changes associated with the fetal alcohol syndrome / I.A.J. Shibley, S.N. Pennington // Alcohol. Alcohol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 423–434.
- 322.** *Sillanaukee, P. Sialic acid: New potential marker of alcohol abuse / P. Sillanaukee, M. Ponnio, K. Seppa // Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 6. –P. 1039–1043.
- 323.** *Sofronova, G.I., A.B. Palchik Features of maternal alcohol consumption and fetal alcohol syndrome in the Sakha Republic /G.I. Sofronova, A.B. Palchik // J. Popul. Ther Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 405–406.
- 324.** *Sokol, R.J. The T-ACE questions: Practical prenatal detection of risk– drinking /*

- R.J. Sokol, S.S. Martier, J.W. Ager // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 160. – P. 863–871.
- 325.** *Spohr, H.L.* Follow-up studies of children with fetal alcohol syndrome / H.L. Spohr, H.C. Steinhausen // *Neuropediatrics.* – 1987. – Vol. 18, N1. – P. 13–17.
- 326.** *Stoler, J.M.* Reassessment of Patients With the Diagnosis of Fetal Alcohol Syndrome / J.M. Stoler // *Pediatrics.* – 1999. – Vol. 103, N 6. – P. 1313–1315.
- 327.** *Stoller, J.M.* The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers / J.M. Stoller, K.S. Huntington, C.M. Peterson // *J. Pediatr.* – 1998. – Vol. 133. – P. 346–352.
- 328.** *Streissguth, A.P.* Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: Concordance of diagnosis and IQ / A.P. Streissguth, P. Dehaene // *Am. J. Med. Genet.* – 1993. – Vol. 47, N6. – P. 857–861.
- 329.** *Sulik, K.K.* Genesis of Alcohol-Induced Craniofacial Dysmorphism / K.K. Sulik // *Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 366–375.
- 330.** *Sutherland, R.J.* Prenatal exposure to moderate levels of ethanol can have long-lasting effects on hippocampal synaptic plasticity in adult offspring / R.J. Sutherland, R.J. McDonald, D.D. Savage // *Hippocampus.* – 1997. – Vol. 7. – P. 232–238.
- 331.** *Testa, M.* Individual differences in perceived riskiness of drinking during pregnancy: Antecedents and consequences / M. Testa, A. Reifman // *J. Stud. Alcohol.* – 1996. – Vol. 57. – P. 360–367.
- 332.** *Thackray, H.M.* Fetal Alcohol Syndrome / H.M. Thackray, C. Tiffit // *Pediatr. Rev.* – 2001. – Vol. 22, N 2. – P. 47–55.
- 333.** *The experience* of implementation of focus groups method for developing of FAS prevention model / T.N. Balachova, B.L. Bonner, G.L. Isurina et al. // *Clinical Psychology Journal.* – St. Petersburg. – 2009.
- 334.** *The Family Empovement Network: A Service Model to Address the Needs of Children and Families Affected by Fetal Alcohol Spectrum Disorders* / G. Wilton, M.B. Plane et al. // *Pediatric Nursing.* – 2006. – Vol. 32, N4. – P. 299–310.

335. *The NO-cGMP-PKG pathway plays an essential role in the acquisition of ethanol resistance by cerebellar granule neurons* / D.J. Bonthius, B. Karacay, D. Dai et al. // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 47–57.
336. *The role of alcohol expectancy and drinking refusal self-efficacy beliefs in university student drinking* / R. Young, J. Connor, L. Ricciardelli et al. // *Alcohol & Alcoholism.* – 2006. – Vol. 41, N1. – P. 70–75.
337. *The TWEAK: Application in a prenatal setting* / G. Chang, L. Wilkins-Haug, S. Berman et al. // *J Stud Alcohol.* – 1999. – Vol. 60, N 3. – P. 306–309.
338. *Ticha, R. Fetal Alcohol syndrome: Amino acid pattern* / R. Ticha, J. Santavy, Z. Matlocha // *Acta. Paediatr. Hung.* – 1983. – Vol. 24, N 2. – P. 143–148.
339. *Toso, L. Understanding the mechanism of learning enhancement: NMDA and GABA receptor expression* / A. Johnson, S. Bissell, R. Roberson, D. Abebe, C.Y. Spong // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2007. – Vol. 197, N 3. – P. 267–267.
340. *Towsend, D.M. The importance of glutathione in human disease* / D.M. Towsend, K.D. Tew, H. Tapiero // *Biomed. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 57. – P. 145–157.
341. *Two-dimensional protein electrophoresis and multiple hypothesis testing to detect potential serum protein biomarkers in children with fetal alcohol syndrome* / M.K. Robinson, J.E. Myrick, L.O. Henderson et al. // *Electrophoresis.* – 1995. – Vol. 16, N 7. – P. 1176–1183.
342. *Use of Focus Groups in Developing FAS/FASD Prevention in Russia* / T.N. Balachova, B.L. Bonner, G.L. Isurina et al. // *Subst Use Misuse.* – 2007. – № 42 (5). – P. 881–894.
343. *Warren, K.R. Fetal alcohol syndrome: An international perspective* / K.P. Warren, F.J. Calhoun, P.A. May // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25, N5. – P. 202–206.
344. *Weinberg, J. Alcohol-induced changes in pituitary-adrenal activity during pregnancy* / J. Weinberg, S. Bezio // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1987. – Vol. 11. – P. 274–280.
345. *Weinberg, J. Prenatal alcohol exposure: endocrine function of offspring* / J.

- Weinberg, S. Zakhari // Alcohol and the Endocrine System. Research Monograph. – Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism. – 1993. – № 23. – P. 363–382.
- 346.** *Weinberg, J.* Recent studies on the effects of fetal alcohol exposure on the endocrine and immune systems / J. Weinberg // Alcohol. Alcohol. Suppl. – 1994. – Vol. 2. – P. 401–409.
- 347.** *West, J.R.* Alcohol-mediated Purkinje cell loss in the absence of hypoxemia during the third trimester in an ovine model system / J.R. West, S.E. Parnell, W.-J.A. Chen // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2001. – Vol. 25. – P. 1051–1057.
- 348.** *West, J.R.* Fetal alcohol-induced brain damage and the problem of determining temporal vulnerability: A review / J.R. West // Alcohol. Drug. Res. – 1987. – Vol. 7. – P. 423–441.
- 349.** *West, J.R.* Fetal Alcohol Syndrome: An Assessment of the Field / J.R. West, Ch.A. Blake // Exp. Biol. Med. – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 354–356.
- 350.** *What Research Is Being Done on Prenatal Alcohol Exposure and Fetal Alcohol Spectrum Disorders in the Russian Research Community?* / S. Popova, A. Yaltonskaya, V. Yaltonsky et al. // Alcohol and Alcoholism. 2014. – Vol. 49, N 1. – Jan./Feb. – P. 84–95. URL: <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/49/1/84.full>.
- 351.** *WHO.* Global status report on alcohol and health 2011, www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en
- 352.** *Wilkemeyer, M.F.* Characterization of ethanol-sensitive and insensitive fibroblast cell lines expressing human LI / M.F. Wilkemeyer, M.E. Chames // J. Neurochem. – 1998. – Vol. 71. – P. 2382–2391.
- 353.** *Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia* / T. Balachova, B. Bonner, M. Chaffin et al. // Addiction. – 2012. – Jan., 107 (1). – P. 109–117.
- 354.** *Wong, E.V.* Mutations in cell adhesion molecule LI cause mental retardation / E.V. Wong, S. Kenwrick, P. Willems // Trends in Neuroscience. – 1995. – Vol. 18. – P. 168–172.

- 355.** *Ylikorkala, O.* Testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex–hormone–binding globulin in pregnant alcohol abusers / O. Ylikorkala, U.H. Stenman, E. Halmesmaki // *Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 71. –P. 731–735.
- 356.** *Zhang, F.X.* Ethanol induces apoptosis in cerebellar granule neurons by inhibiting insulin–like growth factor 1 signaling / F.X. Zhang, R. Rubin, T.A. Rooney // *J. Neurochem.* – 1998. – Vol. 71. – P. 196–204.
- 357.** *Zhang, F.X.* Prenatal Alcohol Exposure and Fetal Programming: Effects on Neuroendocrine and Immune Function / F.X. Zhang, J.H. Sliwowska, J. Weinberg // *Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 230, N 6. – P. 376–388.
- 358.** *Zhou, F.C.* Fetal alcohol exposure reduces serotonin innervation and compromises development of the forebrain along the serotonergic pathway / F.C. Zhou, Y. Sari, T. Powrozek / F.C. Zhou // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 141–149.