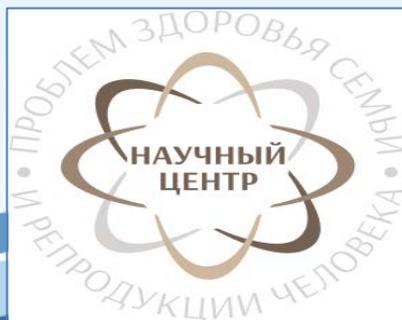




ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ОРГАНИЗАЦИИ И
ИНФОРМАТИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Региональные аспекты профилактики ФАСН и угрозы COVID 19

*д.м.н., вед.н.с., руководитель лаборатории социально значимых
проблем репродуктологии, ФГБНУ НЦПЗС РЧ, Иркутск*
Марьянян Анаит Юрьевна

Актуальность

- **Употребление алкоголя женщинами репродуктивного возраста представляет особую важность для общественного здравоохранения, поскольку от этого зависит здоровье будущих поколений.**
- **На сегодняшний день в России существует острый недостаток информации о реальных масштабах проблемы с материнским потреблением алкоголя во время беременности.**
- **Крайне мало известно о научных исследованиях в этой области, проведённых на территории Российской Федерации**
- **При анализе современного представления мировых и российских исследований по данной проблеме установлено, что дети, рожденные от матерей, употреблявших алкоголь во время беременности, подвержены целому ряду нервных и психических расстройств, хуже развиваются и чаще болеют**

Пальчик А.Б. и др., 2011; Дикке Г.Б., 2011; Randall C.L., 2001; Riley E.P. et al., 2005; Shilko V. et al., 2011; Balashova T.N., 2012; Ялтонская А.В., Ялтонский В.М и соавт., 2014; WHO, 2018; Popova S., Yaltonskaya A., et al., 2017; Popova S. et al., 2018; Burina E.A. et al., 2018; Abate Dargie Wubetu, Surafel Habte, Kefyalew Dagne, 2019; Marianian A. et al., 2019)

В опубликованных на русском языке научных обзорах предоставляется в большей степени общая информация о ФАС, а вопросы диагностики, профилактики, оказания лечебной, коррекционной и реабилитационной помощи лицам с ФАСН и их семьям остаются не затронутыми, что ограничивает использование данной информации в клинической практике, в особенности в условиях пандемии COVID 19



ОБ ОТРИЦАТЕЛЬНОМ ВЛИЯНИИ ВИНА НА ПОТОМСТВО ИЗВЕСТНО С ДРЕВНОСТИ

- Задолго до наших дней было отмечено, что у пьющих людей чаще бывают мертворожденные дети и выкидыши.
- Если же ребенок родился живым, то нередко он отстает в развитии и растет умственно неполноценным.
- Не случайно законы Древней Греции и Рима запрещали молодым людям пить спиртное.
- Запрещалось пьяному мужу приближаться к жене.
- Был издан закон о недопустимости употребления вина новобрачными.
- На Руси также с давних пор считалось плохим признаком пить вино на собственной свадьбе.
- Связь здоровья детей с состоянием родителей подмечена и в других странах.



Алкоголь - тератоген, который может легко проникать через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры и приводить к повреждению мозга и других органов развивающегося эмбриона и плода.

Риски при употреблении алкоголя в пренатальном периоде:

- неблагоприятные исходы беременности, включая мертворождение;
- спонтанный аборт;
- преждевременные роды;
- внутриутробная задержка роста;
- низкий вес при рождении;
- риск развития фетального алкоголя синдрома (ФАС) и фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН).



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

➔ Представляет сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся анте- или постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, характерными лицевыми дисморфиями, которые встречаются у младенцев, родившихся от женщин, употреблявших алкоголь во время беременности.

➔ Пожизненное нарушение, которое не проходит с возрастом и является главной причиной нарушений умственного развития.

➔ Наиболее распознаваемая и предотвращаемая причина умственной отсталости в мире, которую можно предотвратить **в 100 % случаев.**





Диагноз ФАС в Иркутской области в некотором смысле известна

К сожалению, данный диагноз не входит в статистическую форму учёта заболеваний и шифруется в группе «перинатальных заболеваний ЦНС».

Это и является основной причиной, что в нашей области (во многих других регионах России) **нет статистических данных о частоте встречаемости ФАС.** Поэтому для точного учёта распространённости ФАС, было бы целесообразно **внести данное заболевание отдельной строкой в статистическую форму учёта заболеваний.**



Население плохо информировано о последствиях, связанных с употреблением алкоголя.

В женских консультациях, безусловно, врачи спрашивают о вредных привычках будущих мам (употребление алкоголя, наркотиков, курение), это «дежурные», стандартные вопросы, задаваемые беременным женщинам.

При этом информация о вреде этих факторов для здоровья в полной мере пациенткам не предоставляется!!!

Пугает то, что некоторые врачи даже разрешают беременным пациенткам употреблять какое-то количество алкоголя, мол «рюмочка» хорошего красного вина никому не повредит, а, напротив, даже необходима для предупреждения выкидышей и преждевременных родов.

Опрос врачей



США

97% акушеров-гинекологов спрашивают беременных женщин об употреблении ими алкоголя и советуют отказаться от алкоголя во время беременности (*Diekman et al., 2000*)

Россия

37% акушеров-гинекологов спрашивают беременных женщин об употреблении ими алкоголя (*Т.Н Балашова. и др, 2005*)

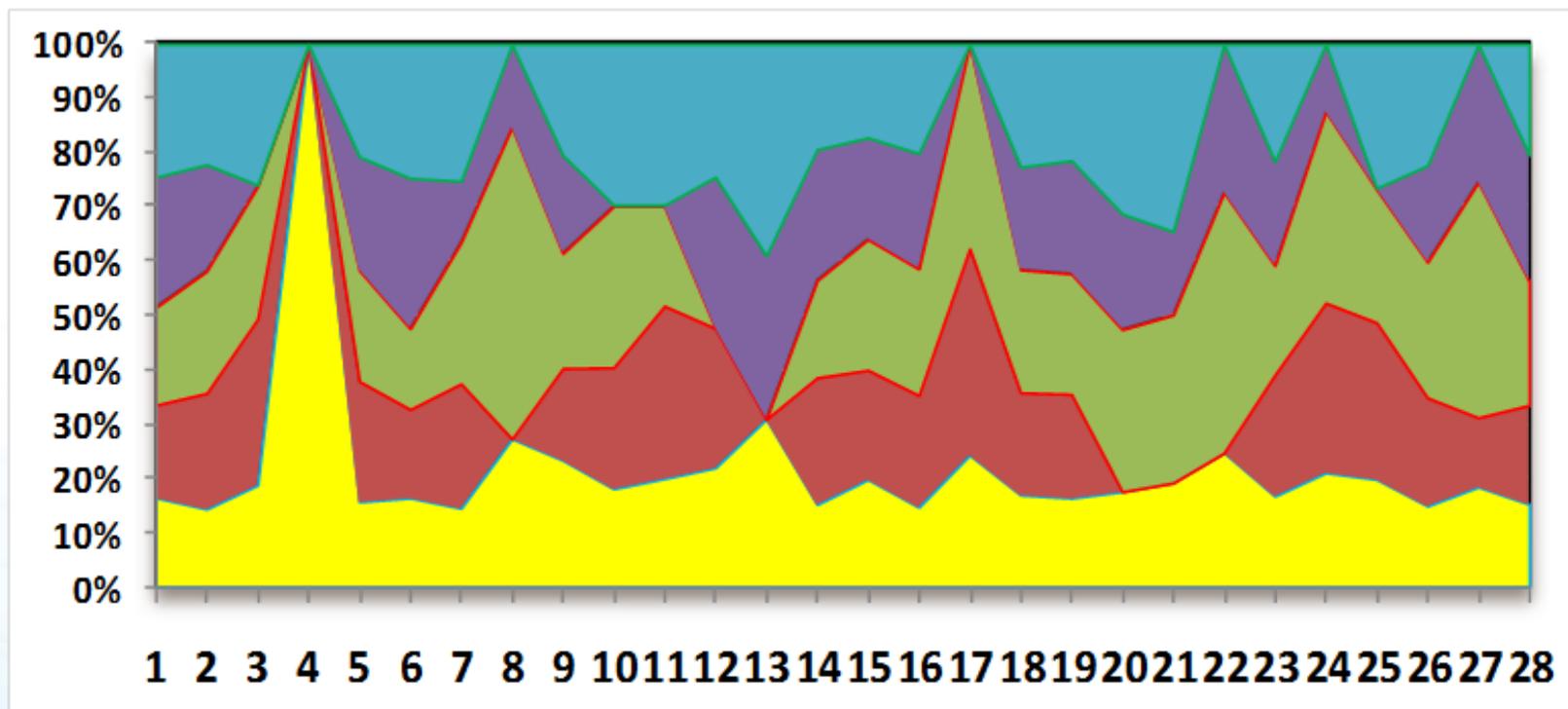
Иркутск

52% акушеров-гинекологов спрашивают беременных женщин об употреблении ими алкоголя (*Марьян А.Ю., 2012*)



Характеристика информированности врачей о проблеме тератогенного влияния алкоголя на плод в Иркутске

Правильный ответ, %



Вопросы анкеты

■ – невролог ■ – педиатр ■ – психиатр ■ – неонатолог ■ – акушер-гинеколог

(Марьян А.Ю., 2012)



Данная проблема является социальной и актуальной, особенно при отсутствии достаточной информированности врачей акушеров-гинекологов в РФ и женщин репродуктивного возраста



- Из этого можно сделать **вывод**, что в первую очередь необходимо обучать врачей по вопросам диагностики и профилактики ФАС и ФАСН и информировать население о последствиях пагубного влияния алкоголя на плод.

Для этого должны быть разработаны специальные программы (тренинги) обучения.

- **Обязанность врача** – помочь женщине: выяснить наличие у нее проблем с алкоголем, предоставить полную информацию о вреде алкоголя для плода.

Необходимо чётко объяснить женщине: если она беременна или планирует беременность -любое количество алкоголя представляет риск для потомства.

Цель этой работы - полный отказ от употребления алкоголя при беременности.

Что в настоящее время сделано

- **Докторская диссертация** по теме «Патофизиологическое воздействие различных доз слабоалкогольных напитков на систему „мать-внезародышевые органы-плод“ и здоровье новорожденных и детей», 2016 г., специальность: «Акушерство и гинекология», шифр: 14.01.01.
- **Патент** на изобретение № 2666941, зарегистрирован в государственном реестре Российской Федерации 13.09.2018 года. «Способ прогнозирования развития алкогольной фетопатии на фоне малых и умеренных доз слабоалкогольных напитков». Авторы: Марянян А.Ю., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Михалевич И.М. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (заявка № 2016147457).
- Тематика **ФАС** включена в цикл обучения студентов ИГМУ и последипломной подготовки врачей.
- **Сотрудничество с российскими и зарубежными организациями** (университетом Эмори, Атланта (США), Нью-Йоркским университетом, осуществляется сотрудничество с СПб ГУ ,
- **С 2018 года руководитель лаборатории А.Ю. Марянян является постоянным членом International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA).**
- **Результаты исследования неоднократно были представлены на международных и всероссийских конференциях** (Новокузнецк, 2013; Казань, 2013; Иркутск, 2013; Москва, 2013; Франция, Париж, 2013; Казань, 2014; Новокузнецк, 2014; Москва, 2014; Иркутск, 2014; Италия, Рим, 2014; Оклахома, США, 2015; Иркутск, 2016; Лондон, Англия 2016; Денвер, Колорадо, США, 2017; Иркутск, 2017; Вашингтон, США, 2017; Канада, Ванкувер, 2018; Сан-Диего, Калифорнии, США, 2018; Киото, Япония, 2018; Иркутск, 2019; Москва 2020).

Награды

- А.Ю. Марянян дважды (2017; 2018) **получены награды** «Junior Investigator Award (Техасский университет в Остине и Национальный институт по чрезмерному употреблению алкоголя и алкоголизму (NIAAA)).
- А.Ю. Марянян (25.12.2018) Комитет и фонд по премиям памяти митрополита Московского и Коломенского Макария (Булгакова) **присудила звание лауреата Макариевской премии** в номинации «Научные исследования в области естественных и точных наук, имеющие высокое общественное и гражданское значение», за работу «Патофизиологическое воздействие различных доз слабоалкогольных напитков на систему „мать-внезародышевые органы-плод“ и здоровье новорожденных и детей».

September 9, 2014

ISMU participated in the International FASD Awareness Day



September 23-24, 2014
**INTERNATIONAL SCIENTIFIC
RUSSIAN-AMERICAN
CONFERENCE**
*"Healthy lifestyle and
prevention of health
and social problems for future
generations"*



**Irkutsk State
MEDICAL
UNIVERSITY**



**The UNIVERSITY of OKLAHOMA
HEALTH SCIENCES CENTER**



Научно-образовательная и просветительская работа

•Сотрудниками лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦПЗСРЧ проводится **научно-образовательная, просветительская работа и научно-популярные лекции** для школьников и студентов ВУЗов по различным направлениям: «Становление и охрана репродуктивной функции девочек и подросткового населения», «Актуальные вопросы контрацепции», «Тератогенное влияние алкоголя и никотина на здоровье», «Вопросы профилактики употребления алкоголя, никотина и наркотиков», «Профориентация» и др.



- В рамках **научно-образовательной, просветительской работы ученики и студенты под руководством руководителя лаборатории выступили на научно-практических конференциях для школьников и студентов «Актуальные проблемы здорового образа жизни у детей и подростков»,** которая была организована ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА» и ДЕПАРТАМЕНТОМ ОБРАЗОВАНИЯ КОМИТЕТА ПО СОЦИАЛЬНОЙ ПОЛИТИКЕ И КУЛЬТУРЕ АДМИНИСТРАЦИИ Г. ИРКУТСКА. Выступили с докладами на темы «Влияние алкоголя на беременных девушек. Роль профилактической работы в практической деятельности акушера-гинеколога», «Употребление алкоголя и никотина среди учащихся старших классов». Получили дипломы I степени.



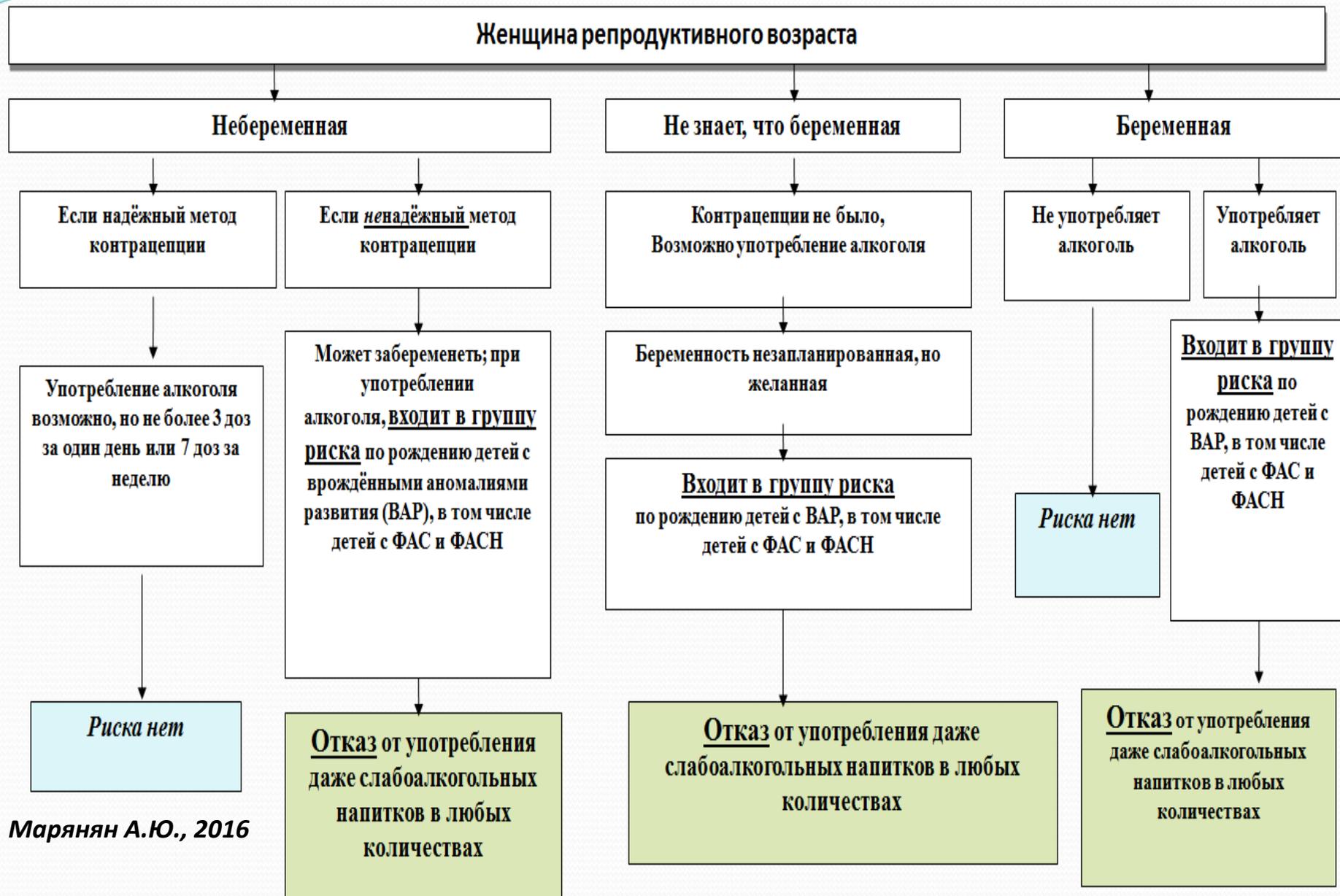


Основными результатами научно-исследовательской деятельности являются:



- **определение частоты употребления алкоголя женщинами репродуктивного возраста и беременными, тератогенное влияние алкоголя на плод, новорождённого и детей первого года жизни в современных условиях Восточной Сибири;**
- **раскрытие факторов риска и механизмов нарушений состояния основных регуляторных систем (в частности, определение роли оксидативного стресса, метаболических нарушений, дисмикроэлементозов) в патогенезе ФАС и ФАСН. На основе проведенных исследований разработаны алгоритмы и практические рекомендации для врачей (акушеров-гинекологов) в случае употребления алкоголя женщинами репродуктивного возраста и в пренатальном периоде с целью профилактики рождения детей с ФАС и ФАСН.**
- **результаты исследования и основные рекомендации внедрены в учебный процесс и используются при обучении врачей, клинических ординаторов, интернов и студентов, а также в практической деятельности врачей ЛПУ города Иркутска.**

Алгоритм действия врача в случае употребления алкоголя женщинами репродуктивного возраста и в пренатальном периоде



Международное пилотное исследование «Употребление алкоголя в России и неонатальный иммунитет»



International pilot study

«Alcohol exposure in Russia and neonatal immunity»



Совместное пилотное исследование (2018-2019 гг.) планирует оценивать когорты пар мать/новорождённый (в Иркутске).

При участии сотрудников университета Эмори (Отдела неонатально-перинатальной медицины, кафедра педиатрии) - доктор Gauthier, Theresa W. (Атланта), Natalia V Revzina (Атланта), Brown, Lou Ann S. (Атланта); DiClemente, Ralph J. (Нью-Йорк).

Координатор с российской стороны -
д.м.н., А.Ю. Марянян
(anait_24@mail.ru)

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Предлагаемое пилотное исследование предоставляет уникальную возможность подтвердить связь между воздействием алкоголя на плод и возникновением осложнений у новорожденных.

- Впервые будет применён метод определения биомаркера фосфотидилэтанола (PEth).**
- Определение риска для новорожденных, которые внутриутробно были подвергнуты воздействию алкоголя.**
- Корреляцию биомаркера фосфотидилэтанола (PEth) с осложнениями и изменениями в иммунной системе новорождённых.**
- Результаты данного исследования будут направлены на изучение потенциальных клинических вмешательств в целях улучшения иммунной функции новорожденных, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя.**

Наиболее эффективные методы выявления употребления алкоголя

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Его концентрация становится пропорциональной концентрации этанола спустя 2–5 часов после приема алкоголя, при этом менее 0,5% этанола подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы. Из-за этой задержки чаще всего измеряется концентрация EtG в моче, причем детектирование возможно вплоть до 90 часов после потребления этанола. Чувствительность и специфичность данного биомаркера рассматриваются на уровне 90% [9].

При этом нельзя рассматривать EtG в качестве маркера хронического злоупотребления алкоголя, так как он указывает лишь на факт наличия этанола в организме и может давать ложноположительные результаты даже при наружном применении этанола. Однако возможна ретроспективная оценка потребления этанола для контроля ремиссии в течение длительного периода времени из-за накопления EtG в волосах. Если учитывать, что средняя скорость роста волоса составляет 1 см в месяц, то анализа 1 см волоса дает информацию о потреблении этанола за 1 месяц. Согласно соглашению Society of Hair Testing (SOHT, 2014) концентрация EtG измеряется в участке волоса размером от 0–3 см до 0–6 см. При этом концентрация EtG более 30 пг/мг указывает на хроническое злоупотребление алкоголем, а более 7 пг/мг — на потребление алкоголя во время ремиссии [16].

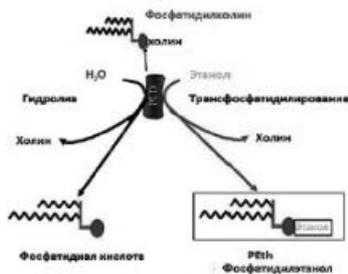


Рис. 1. Образование PEth из фосфатидилхолина [21]

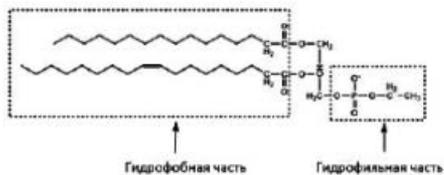


Рис. 2. Строение PEth 16:0/18:1 [21]

В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению другого прямого биомаркера этанола — фосфатидилэтанола (PEth). В 1983 г. Alling et al. доказали наличие PEth в органах мышей, которым внутривенно вводили этанол [17, 18]. Результаты первых исследований, предлагающих использование PEth в качестве биомаркера употребления алкоголя у людей, были опубликованы 15 лет спустя той же группой ученых [19, 20]. PEth образуется *in vivo* под действием фосфолипазы D из эндогенного фосфолипида фосфатидилхолина.

В норме фосфатидилхолин превращается в фосфатидную кислоту под действием фосфолипазы D (PLD). В присутствии этанола реакция смещается в сторону образования ковалентной связи с этанолом с образованием PEth [22].

PEth представляет собой группу гомологичных глицерофосфолипидов, которые различаются между собой связанными остатками жирных кислот. Всего насчитывается 48 гомологов, причем наиболее часто встречающимися являются PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%) [21, 23, 24]. Было показано, что количественное измерение суммы этих двух гомологов коррелирует лучше с общим уровнем PEth в крови, чем измерение каждого из гомологов в отдельности [25].

PEth образуется в различных тканях, таких как головной мозг, печень, в лимфоцитах, тромбоцитах и эритроцитах. В отличие от других клеток, в эритроцитах отсутствует фосфолипаза C, которая осуществляет метаболизм PEth, поэтому PEth может в них накапливаться [26]. Было показано, что образование PEth в крови не зависит от гематологических показателей (СКОЭ, гематокрит, количество эритроцитов) [27].

Это позволяет использовать PEth в качестве потенциального биомаркера хронического и разового употребления алкоголя. Даже однократный прием алкоголя дает значительное детектируемое повышение концентрации PEth ($t_{max} \sim 8$ часов [28]) в зависимости от количества потребленного алкоголя и используемого метода анализа. Было показано, что период полувыведения PEth составляет от 4 до 10 дней [29, 30]. Из-за большого периода полувыведения при длительном употреблении алкоголя PEth накапливается в крови. В таком случае появляется возможность детектировать PEth в течение 28 дней после последнего приема алкоголя [31].

Теоретически специфичность PEth составляет 100%, так как его образование напрямую зависит от содержания этанола в крови [32, 33]. Чувствительность, по разным оценкам, составляет от 94,5 [32] до 100% [33, 34]. В проведенных исследованиях было показано, что не существует различий между уровнем образования PEth при употреблении алкоголя между

• **Анализируя литературные данные, выявлено, что определение уровня PEth является наиболее объективным и точным методом диагностики употребления алкоголя.**

• **В тоже время анализ требует больших затрат, дорогостоящего оборудования и соответствующую квалификацию специалистов**

Выводы

Предварительные результаты исследования показывают, что в российском медицинском сообществе тема ФАС изучена недостаточно, **в том числе в условиях COVID 19.**

Это, к сожалению, касается **и Иркутской области.**



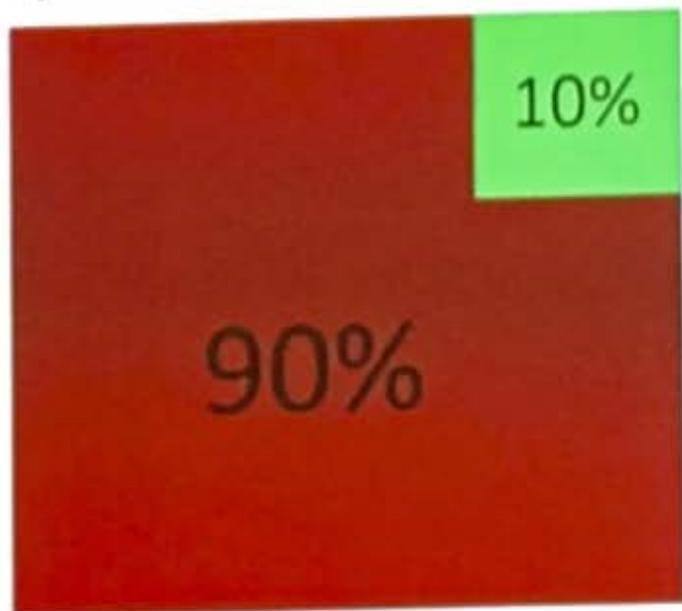
На наш взгляд, чтобы эффективно бороться с ФАС и его последствиями, необходимо:

1. Создание координационного совета на региональном уровне (возможно на базе ФГБНУ НЦПЗСРЧ);
2. информировать население, особенно беременных женщин и женщин репродуктивного возраста;
3. разработать образовательные программы для подросткового населения. Особое внимание должно уделяться подросткам, учитывая, что чаще всего пить начинают с этого возраста!;
4. должны быть разработаны мероприятия **в рамках государственной программы профилактики ФАС и ФАСН**, так как эта патология является одной из основных причин нарушения умственного развития у детей.
5. активно взаимодействовать с общественными организациями и группами волонтеров по профилактики ФАС и ФАСН.



Правило Бевериджа

Третичная профилактика



Нужно вложить
90% ресурсов,
чтобы вылечить
10% больных

Первичная профилактика



Нужно вложить 10%
ресурсов, чтобы
обеспечить здоровье
90% людей

Пропаганда отказа от употребления женщинами алкоголя при планировании беременности и с момента ее наступления, должна снизить частоту рождаемости

детей с ФАС и ФАСН.



Помощь женщине

**в формировании осознанной потребности
отказаться от приема алкоголя в периоды
планирования беременности и вынашивании
ребенка**

– главная и трудная задача.



**Только знаний недостаточно, необходимы
конкретные навыки, терпение и вера врача в
важность этой работы и возможность успеха.**

БЛАГОДАРНОСТЬ



• Организаторам конференции (к.м.н., координатору совета, вед. науч. сотр. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России Е.А. Варавиковой; Н.Е. Гурьяновой, заведующей отделением международного регионального сотрудничества и связей с общественностью ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России).

• *Balachova Tatiana Nikolaevna*, PhD, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Center on Child Abuse and Neglect, the University of Oklahoma Health Sciences Center (OUHSC), Senior Scientist, IPA, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), National Institutes of Health (NIH).

• Исследовательской группе ФАС (проф. центра по изучению здоровья (Университет Оклахомы, США) Т.Н. Балашовой; канд. псих. наук, доценту, Г.Л. Исуринной; д.м.н., профессору А.Б. Пальчику; д.м.н., профессору В.А. Шапкайцу, А.М. Иоффе, А.Ю. Регентовой); заслуженному деятелю науки и образования, д.м.н., профессору кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов Минобрнауки» Г.Б. Дикке за помощь, содействие и использование материалов в образовательных целях, Prof. Edward Riley, PhD

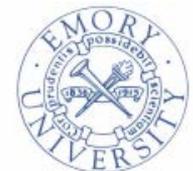


• Исследовательской группе по международному пилотному исследованию: DiClemente, Ralph J. (Нью-Йорк), MD, PhD; док. Gauthier, Theresa W. (Атланта), MD, PhD; Natalia Revzina (Атланта), PhD, Ariadna Capasso PhD Candidate New York University School of Global Public Health

• Brown, Lou Ann S. (Атланта), MD, PhD

• ФГБНУ НЦПЗС РЧ, ИГМУ, волонтерам

• моим родным за поддержку и помощь





Благодарю за внимание

