

Закономерности развития и факторы роста ($TGF-\beta_1$) у детей с фетальным алкогольным синдромом, находящихся в учреждениях государственного воспитания

МАЛАХОВА Ж.Л. к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава. E-mail: me-to-you1@ya.ru

Факт значительной доли (около 30%) этиологически не расшифрованных гипотрофий у детей домов ребенка позволяет сделать вывод о существенной роли трансформирующего фактора роста ($TGF-\beta_1$) в торможении развития детей с фетальным алкогольным синдромом (ФАС) начиная с внутриутробного периода. Блокирование рецепторов к $TGF-\beta_1$ и соответствующее повышение концентрации последнего в крови женщин, подверженных алкоголизму (71,7 нг/мл против 6,6 нг/мл), являются подтверждением данной гипотезы. Подобная тенденция наблюдается и в эксперименте с алкоголизацией подопытных крыс: $TGF-\beta_1$ — 187,9 нг/мл в опытной группе и 129,7 нг/мл — в контрольной. Кроме того, ингибирование $TGF-\beta_1$ пролиферации клеток цитотрофобласта плаценты ведет к первичной плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода. Тенденция задержки ростовесовых показателей и общего развития продолжает персистировать и весь период раннего детства у детей с ФАС.

Ключевые слова: алкоголизм, беременность, плод, алкогольные эффекты плода, факторы роста, гипотрофия

Введение

Для детского возраста наиболее важными являются процессы роста, психического и физического развития. Именно они определяют основу детского здоровья и здоровье взрослого человека в будущем. Как известно, рост ребенка является запрограммированным процессом. Генетическая программа обеспечивает весь цикл индивидуального развития, в то же время любые неблагоприятные воздействия в значимый для ребенка период времени могут легко приводить к нарушениям роста. Экологическая среда развития эмбриона и плода формируется его непосредственной связью с материнским организмом через плаценту и гомеостаз матери, который обусловлен факторами внешней среды. При неблагоприятных воздействиях происходит репрограммирование наследственной информации плода методами эпигенетических изменений, что, в целом, обуславливает адаптивное внутриутробное программирование. Обычно это может быть связано с пестицидами, лекарственными веществами (талидами, каротин и др.), наркотическими (опиоиды, кокаин и т.п.), бытовыми психоактивными веществами (никотин, алкоголь). Несомненно, что по степени распространенности употребление этанолсодержащих напитков занимает лидирующую позицию.

Согласно данным литературы, доля детей с очень низким физическим развитием колеблется в общей детской популяции в различные возрастные периоды от 1,5 до 5%. Однако среди воспитанников учреждений интернатного типа, вышедших из семей крайнего социального риска число детей с задержкой физического развития выше: к началу обучения в школе очень низкое физическое

развитие регистрируется у каждого 4-го мальчика и у 17% девочек, тогда как у «домашних» детей подобные отклонения встречаются в 5—9 раз реже — 2,8 и 3,6% соответственно [1]. В этом повинны многие факторы.

Целью настоящего исследования было выявление связи этанола с ростовыми нарушениями у детей-воспитанников Домов ребенка (ДР).

Объект и методы исследования

Исследование проводилось на базе государственных учреждений здравоохранения Свердловской области типа ДР. В общий массив исследования вошли 445 детей в возрасте до 4 лет. Исследование осуществлялось в несколько этапов:

- 1-й этап включал в себя ретроспективный скрининг детей по анамнестическим данным альтернативных показателей массы, роста, окружности головы и грудной клетки при рождении;
- 2-й этап — проспективный скрининг по альтернативным показателям массы, длины/роста, окружности головы, размеру глазной щели, рангу выраженности желобка и ширины верхней губы для выделения детей с ФАС¹ [2, 7];
- 3-й этап — проспективный, изучение состояния психофизического развития детей по выделенным группам.

¹ Клинический диагноз ФАС базируется на документировании отличительных лицевых признаков (короткие глазные щели, сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы); задержки физического развития; отклонений со стороны ЦНС. Данные об употреблении алкоголя во время беременности способствуют точности диагноза ФАС, но не обязательны при наличии всех вышеперечисленных признаков.

Итогом 2-го этапа скрининга стало формирование двух групп детей на основании диагностических критериев ФАС: 1-ю группу (опытную) составили 62 ребенка с ФАС, 2-ю группу (контрольную) — 249 детей без признаков ФАС. Из выборки были исключены дети, имеющие неполный комплекс критериев ФАС.

Были использованы таблицы WHO Child Growth Standards с разрешенной адаптацией показателей в соответствии с приказом МЗ РФ №151 от 07.05.1998.

Для оценки размера глазной щели использовались стандарты, приведенные в Oxford Handbook of Physical Measurements, Second Edition, Oxford University Press, Nov. 2006.

Определение степени (уровня) психомоторного развития детей производилось с использованием Денверского теста II [5], который позволяет оценить 4 стороны поведения: общие двигательные навыки, тонкие движения, речь и личностно-социальные навыки. Кроме того, проведен фактический анализ заключений и диагнозов специалистов-психоневрологов, имеющихся в медицинской документации ДР.

Истоки маловесности оценивались на основании динамики стандартных антропометрических показателей ретроспективно, за период нахождения в ДР.

С учетом роли фактора задержки внутриутробного развития (ЗВУР) также было обследовано 28 беременных женщин. Из них 1-ю группу (основную) составили 8 женщин (имеющих в анамнезе указания на пристрастие к алкоголю), 2-ю группу (контрольную) — 20 чел. Определение уровня TGF- β_1 производилось на 11—14-й неделе беременности. Для определения TGF- β_1 использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Human TGF- β_1 ELISA BMS249/2 and BMS249/2TEN, Bender MedSystems, Австрия).

Учитывая особенности течения периода беременности у обследуемых женщин (гестозы, экстрагенитальная патология и гинекологические заболевания), которые могли повлиять на уровень TGF- β_1 , было решено провести параллельное экспериментальное исследование роли фактора TGF- β_1 у крыс на 22 крысах стадного разведения линии Вистар в возрасте 1—2 мес., массой 280—300 г. Животные содержались при комнатной температуре в условиях свободного доступа к корму. Они были разделены на две группы: 1-я — основная (11 крыс, получавших 15%-ный раствор спирта вместо воды в течение 1 мес. до беременности и в течение всей беременности), 2-я — контрольная (11 интактных крыс). У животных обеих групп определялся уровень TGF- β_1 с 9-го по 12-й день беременности.

Данные основных антропометрических измерений обрабатывались при помощи программы WHO Ant-

thro (version 3, April 2009) для ПК на основании свободного лицензионного соглашения (WHO Software License Agreement, Department of Nutrition, World Health Organization, <http://www.who.int/childgrowth/publications/en/>).

Результаты исследования обработаны с использованием статистической программы Statistica v.6.0. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовался непараметрический критерий Манна—Уитни (U). В качестве теста для средних при сравнении полученных данных с показателями группы сравнения использовался однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия t Стьюдента для парных и непарных сравнений. Для множественного сравнения применялся критерий t Стьюдента с поправкой Бонферрони. Определение различий между двумя группами по качественным признакам проводилось с использованием критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Корреляционный анализ осуществлялся методом Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Уточняя воздействие различного рода рисков рождения детей с ФАС, мы рассмотрели взаимодействие биологических, медико-организационных и социальных причин. В большинстве случаев данные о матери ребенка-сироты весьма скудные. Это связано со многими причинами и, прежде всего, с тем, что женщины, отказавшиеся от своего ребенка, находятся в тяжелом в социальном плане положении: отсутствие постоянной семьи, плохое материальное положение, низкий социальный статус, что чаще всего обусловлено алкоголизацией. Фактически все женщины не наблюдались в женской консультации, у 84 (20,4%) — «домашние» роды. Указания на пристрастие женщин к алкоголизму редко фиксируется в медицинской карте воспитанника ДР.

Нами проанализированы имеющиеся показатели состояния матерей в соответствии со сформированными группами детей: средний возраст матерей детей в 1-й группе составил 34 года, во 2-й группе — 23 года ($p < 0,01$); среднее количество беременностей в 1-й группе — 6, во 2-й — 2 ($p < 0,01$); среднее количество выкидышей в основной группе — 3, в контрольной — 0,4 ($p < 0,05$). Таким образом, прослеживается явная линейная зависимость между возрастом матери на момент рождения ребенка и тяжестью проявлений внутриутробного алкогольного воздействия: вероятность появления ребенка с ФАС нарастает с каждой последующей беременностью. В свою очередь, трудно определить, является ли этот факт проявлением влияния биологического возраста или «стажа» алкоголизации матери.

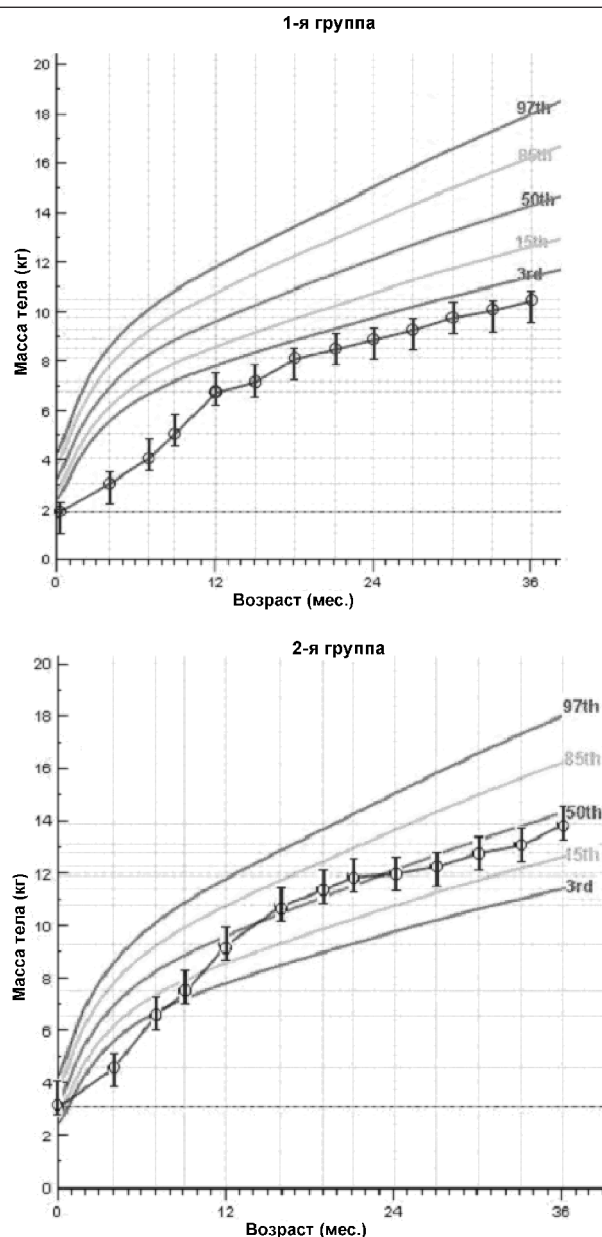


Рис. 1. Средняя величина массы тела детей в группах от рождения до 3 лет

Количество выкидышей (внутриутробной гибели плода) также преобладает в 1-й группе, что, вероятно, служит проявлением вынужденного увеличения дозы с течением алкоголизма матери и/или острым токсическим действием алкоголя на плаценту и плод.

Как правило, «отказные» дети переводятся в клинику и, в конечном итоге, имея окончательный диагноз *перинатальное поражение ЦНС* поступают в специализированный ДР. Нами проанализированы, в соответствии с выделенными группами, заключительные выписки детей

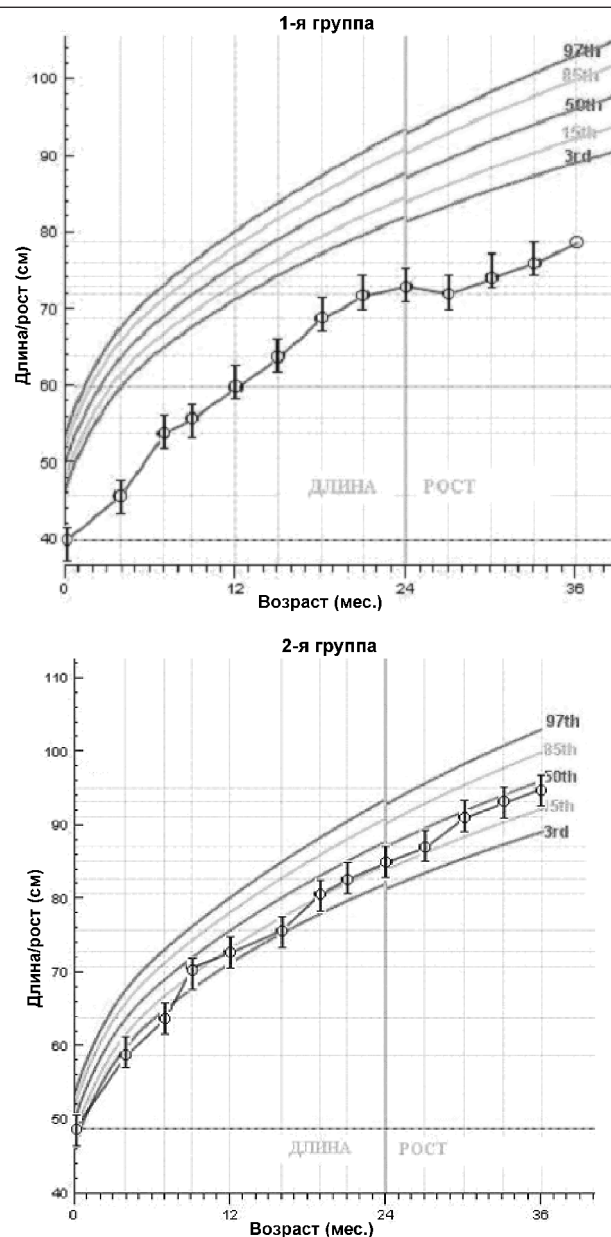


Рис. 2. Средняя величина длины/роста детей в группах от рождения до 3 лет

из стационара. При этом не обнаружено ссылок на ФАС. Все дети поступали в дом ребенка в клинически стабильном, удовлетворительном состоянии. Срок госпитализации детей 2-й группы составил в среднем 58 дней, 1-й группы — 86 дней, что свидетельствует о том, что достижение стабильного состояния детей с ФАС требует дополнительных клинических усилий ($p < 0,01$), особенно в наборе веса.

В структуре общей заболеваемости детей преобладали такие заболевания, как анемия (1-я группа

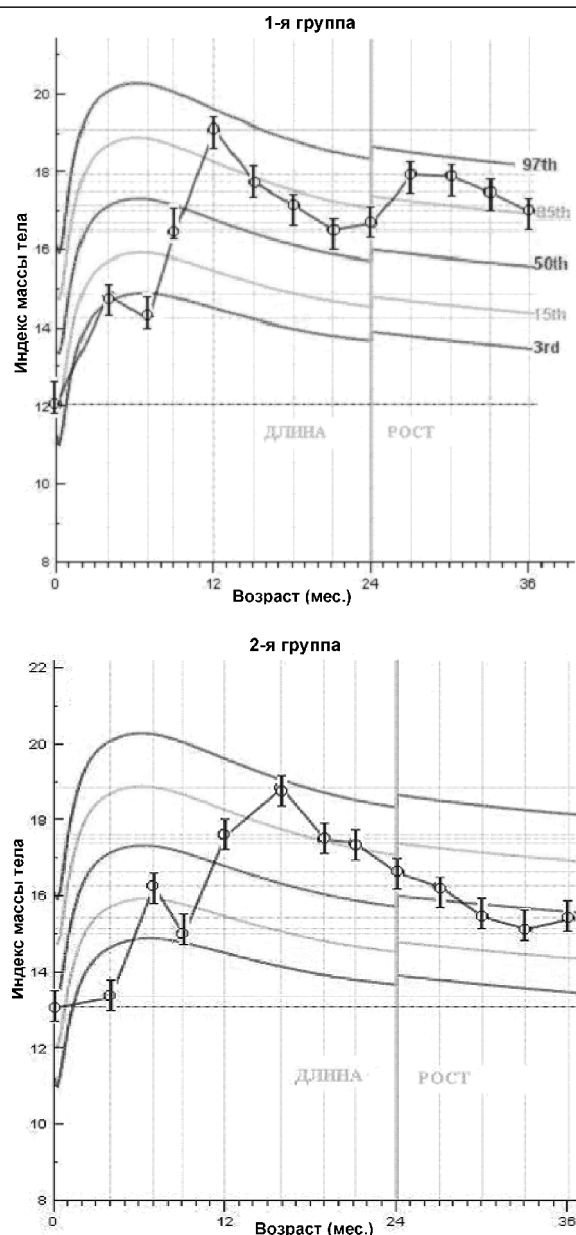


Рис. 3. Средняя величина индекса массы тела в группах от рождения до 3 лет

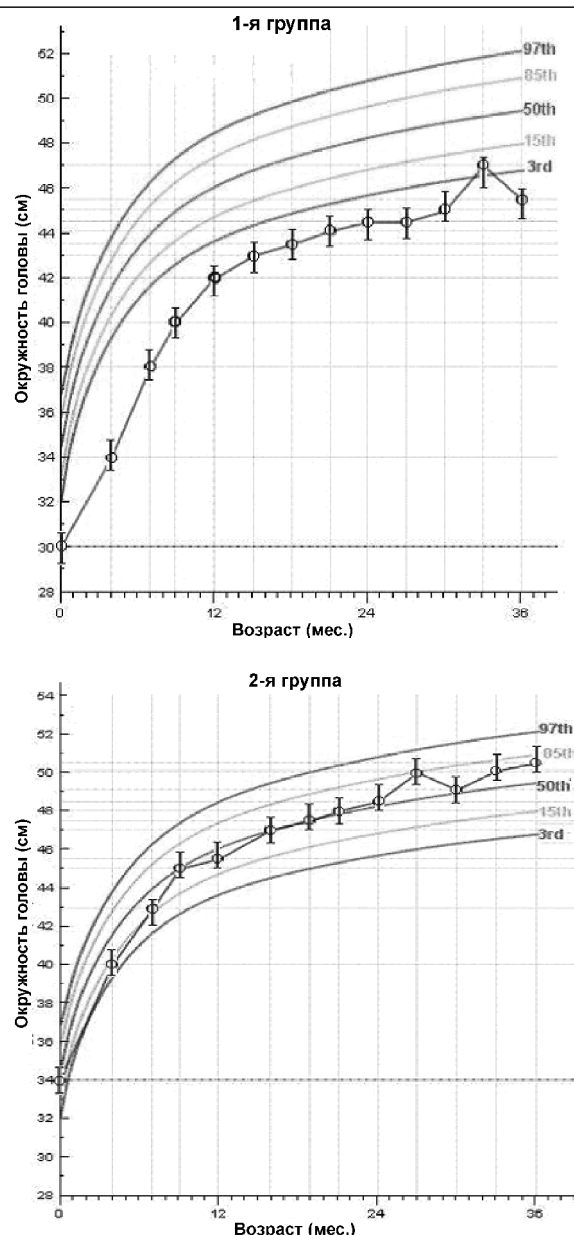


Рис. 4. Средняя величина окружности головы в группах от рождения до 3 лет

— 71%, 2-я группа — 19%), рахит (1-я группа — 88,5%, 2-я группа — 47%), атопический дерматит (1-я группа — 11,1%, 2-я группа — 34,2%), гипотрофия (1-я группа — 85,7%, 2-я группа — 12,4%). На 1-м году жизни на одного ребенка с ФАС (1-я группа) в среднем приходится 7 острых инфекций, во 2-й группе — 4, на 2-м и 3-м году жизни — 6 и 3 соответственно. Таким образом, дети, подвергшиеся внутриутробно воздействию алкоголя, имеют повышенные показатели фоновых заболеваний и относятся к часто болеющим детям.

Для выявления показателей физического развития нами проведен анализ динамики массы, длины/роста, индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) и величины окружности головы (см) у детей ДР от рождения до 3-летнего возраста в сравнении со стандартными отклонениями популяционной нормы по выделенным группам (рис. 1—4).

Интерпретация данных, представленных на рис. 1—3 ($p < 0,005$), подтверждает значение алкоголя как фактора, изменяющего генетическую программу развития ребенка и, в частности, прибавки массы и

длины тела как на первом году, так и в последующие периоды — до 3 лет (по нашему исследованию).

Таким образом, анализ основных антропологических показателей дает возможность сделать заключение о различии в росте и развитии детей в ДР в зависимости от того, был ли данный ребенок во внутриутробный период подвергнут воздействию алкоголя или нет. С другой стороны, применение диагностических критериев ФАС позволяет довольно четко ограничить синдром и сопутствующие ему состояния и обозначить как клинический диагноз. Наши предварительные данные показывают, что внутриутробный алкоголь имеет четкий тератогенный эффект, проявляющийся как на морфологическом, так и на функциональном уровнях, в частности связанные с общим соматическим ростом и развитием. В этом смысле двоякое значение имеют данные о динамике изменения размеров окружности головы, представленные на рис. 4.

Полученные результаты имеют достоверные статистические различия ($p \leq 0,005$) по анализируемым группам. Если в 1-й группе окружность головы значительно ниже 3-го перцентиля средней популяционной нормы, что сохраняется и в дальнейшем в течение всего срока наблюдения, то во 2-й группе мы видим, как в течение 1-го года идет интенсивное увеличение размера головы и в возрасте 12 мес., чаще всего, имеет среднее популяционное значение.

Все вышесказанное позволяет думать о тератогенном эффекте алкоголя на плод. Вместе с тем, прием матерью алкоголя во время беременности — это один из главных факторов, провоцирующих возникновение плацентарной недостаточности, поэтому интересным представляется изучение взаимосвязи между употреблением алкоголя беременной и уровнем $TGF-\beta_1$ в сыворотке крови [6].

В 1-й опытной группе (8 беременных женщин) средний возраст составил 33,5 года. Среди генитальной патологии обращают на себя внимание наличие хронической внутриматочной инфекции, указания на мертворожденных детей у двух женщин. Каждая вторая беременная помимо употребления алкоголя была никотинзависимой.

Вторая группа (контрольная) была представлена 20 женщинами, средний возраст которых составил 31,6 года. Среди экстрагенитальной патологии обращали на себя внимание, так же как и у пациенток 1-й группы, наличие хронических соматических заболеваний, у семи беременных имелись в анамнезе указания на прерывания предыдущих беременностей в ранние сроки. Таким образом, основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий репродуктивного статуса и соматического здоровья.

Напротив, средний показатель $TGF-\beta_1$ в 1-й группе составил 71,7 нг/мл, во 2-й группе — 6,6 нг/мл ($t=2,18$, $p<0,05$). Референтные значения

$TGF-\beta_1$ — 0—3,46 нг/мл. Логически следовало бы ожидать снижения фактора роста в первой группе, напротив, в результате проведенного исследования мы получили увеличение его в несколько раз, что требует своего объяснения.

Кроме алкоголизации, мы имели практически одинаковый спектр других воздействий на течение беременности и развитие плода. Все вышесказанное подвигло нас провести экспериментальную часть работы на здоровых животных. Эксперимент позволял при сопоставлении исключить воздействие генетической и экстрагенитальной патологии, имевшей место у беременных женщин, бытовые и стрессовые влияния (никотин и т.п.). Как было сказано в разделе *Объект и методы исследования*, крысы были разделены на две группы — пьющие и непьющие, т.е. употреблявшие только алкоголь или только воду. В результате были также получены статистически значимые различия в значениях $TGF-\beta_1$: в опытной группе $M=187,9$ нг/мл, в контрольной — $M=129,7$ нг/мл, $t=2,68$, $p<0,02$. И хотя этот вопрос мало изучен и требует дальнейшего осмысливания, параллелизм изменений показателей фактора роста у беременных женщин и подопытных животных под влиянием алкоголизации позволяет высказаться о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. По данным ряда авторов, накопление этого фактора в крови [3] может быть связано с блокированием $TGF-\beta_1$ -рецепторов развивающихся клеток алкоголем, в результате чего нарушаются рост и миграция клеток и активизируется апоптоз. Известно также, что $TGF-\beta_1$ ингибирует пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты [4], что при повышении концентрации данного фактора роста может привести к первичной плацентарной недостаточности, а это, в свою очередь, к развитию синдрома задержки внутриутробного развития плода, который является одним из диагностических критериев ФАС.

Заключение

Полученные данные — повышение концентрации $TGF-\beta_1$ у женщин, принимавших алкоголь во время беременности, и подобная тенденция в эксперименте у алкоголизированных беременных крыс — позволяют высказаться о имеющемся блоке рецепторов к фактору роста, связанном с действием этанола. Не исключается реализация принципа обратной связи. Исходя из этих положений, становится возможным объяснение комплекса клинических данных, свойственных новорожденным с ФАС: ЗВУРП, фациальные отклонения, снижение весо-ростовых темпов, изменения со стороны ЦНС. Группа детей с вышеописанными морфофункциональными характеристиками требует специального подхода в организации лечебно-диагностического комплекса, а также психолого-педагогической реабилитации.

Список литературы

1. Басманова Е.Д., Перевощикова Н.К. Возможности реабилитации детей с неэндокринной задержкой роста в образовательных учреждениях интернатного типа // Мать и дитя Кузбасса. — 2009. — №1(36). — С. 18—23.
2. Шилюк В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Сергеева Л.М. Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка // Наркология. — 2008. — №11. — С. 53—56.
3. Шилюк В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Базарный В.В., Клейн А.В. Фетальный алкогольный синдром: клинико-экспериментальные сопоставления // Наркология. — 2009. — №8. — С. 38—40.

4. Bredensen D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part 1, Part II) // The Neuroscientist. — 1996. — Vol. 2. — P. 181—190 (211—216), a,b.

5. Camp B.W. Evaluating bias in validity studies of developmental/behavioral screening tests. — 2007. — Vol. 28. — P. 234—240.

6. Cao Y.H., Lindel P., Shima D. et al. In vivo angiogenic activity and hypoxia induction of heterodimers of placenta growth factor vascular endothelial growth factor // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, №11. — P. 2507—2511.

7. Institute of Medicine (IOM), Stratton K.R., Howe C.J., Battaglia F.C. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment. — Washington, DC: National Academy Press, 1996. ISBN 0-309-05292-0

PATTERNS OF DEVELOPMENT AND GROWTH FACTOR (TGF- β_1) IN CHILDREN WITH FETAL ALCOHOL SYNDROME, WHO ARE FOUND IN INSTITUTIONS OF PUBLISH EDUCATION

MALAKHOVA Zh.L.

The fact that a significant proportion (30%) etiologically undeciphered malnutrition in children's homes allows you to comment on the essential role of transforming growth factor (TGF- β_1) in inhibiting the development of children with fetal alcohol syndrome, beginning with prenatal period. Blocking receptors for TGF- β_1 and a corresponding increase in the concentration of the latter in the blood of women affected by alcoholism (71.7 ng/ml against 6.6 ng/ml), are proof of this hypothesis. A similar trend is observed in the experiment with alcoholization in experimental rats: TGF- β_1 — 187,9 ng/ml in the experimental group and 129.7 ng/ml — in control. In addition, inhibition of TGF- β_1 placental cytotrophoblast cell proliferation leads to a primary placental insufficiency and intrauterine growth retardation. The tendency of delay mass/growth performance and overall development continues to persist, and the entire period of early childhood in children with fetal alcohol syndrome.

Key words: alcoholism, pregnancy, fetus, children, growth factors, hypotrophy