

Трансформирующий фактор роста у беременных женщин, страдающих алкоголизмом, и у детей с фетальным алкогольным синдромом

В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, М.Ю. Зильбер

Transforming growth factor in pregnant alcoholic women and babies with fetal alcohol syndrome

V.I. Shilko, Zh.L. Malakhova, M.Yu. Zilber

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Представлены данные о концентрации трансформирующего фактора роста в крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и женщин, свободных от этого пристрастия (71,7 и 6,6 нг/мл соответственно). У детей с фетальным алкогольным синдромом также отмечена тенденция к повышению этого показателя. Полученные результаты могут свидетельствовать о недостаточности рецепторов к данному фактору роста, сопряженной с воздействием этанола, следствием чего могут быть фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного развития плода при фетальном алкогольном синдроме.

Ключевые слова: плод, дети, беременные, алкоголизм, трансформирующий фактор роста.

The paper presents data on the blood concentrations of transforming growth factor in pregnant alcoholic women and in control ones (71,7 and 6,6 ng/ml respectively). The babies with fetal alcohol syndrome also show a tendency towards to an increase in this index. The findings may be suggestive of this factor growth receptor deficiency associated with the effect of ethanol, which may result in fetoplacental insufficiency and intrauterine growth retardation in fetal alcohol syndrome.

Key words: fetus, babies, pregnant women, alcoholism, transforming growth factor.

Б едственное состояние результатов всех антиалкогольных программ тянет за собой цепочку других проблем. Однако ни одна из них не является столь животрепещущей, как женский алкоголизм, следствием которого является развитие фетального алкогольного синдрома у детей. В МКБ-10 фетальный алкогольный синдром обозначен Q86, однако в широкой врачебной практике этот диагноз используется крайне редко. Данный факт объясняется отсутствием четких и законченных критериев диагностики, неясностью многих сторон патогенеза, разбросом эпидемиологических данных.

В зарубежной литературе предложена система диагностики фетального алкогольного синдрома [1–4]. Она базируется на документировании лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая

кайма верхней губы, короткая глазная щель), наличии дефицита массы и длины тела, доказательствах структурно-функциональных отклонений со стороны ЦНС, сведениях об употреблении матерью алкоголя во время беременности. По данным литературы, именно указанный синдром занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития [5].

В литературе имеется ряд гипотез, объясняющих механизм развития синдрома. Это, прежде всего, тератогенное действие этанола на эмбрион и плод и генетическая особенность биотрансформационных систем в отношении этанола у беременных [6]. Большая часть детей, рожденных от злоупотребляющих алкоголем женщин, имеют малую массу при рождении и в дальнейшем отстают в физическом развитии, формируя группу детей с гипотрофией, которая резистентна к проводимой терапии. В связи с этим представляет большой интерес изучение факторов роста, которые предопределяют будущую морфологию (развитие) как плаценты, так и плода. Наметилось новое направление в изучении патогенеза фетального алкогольного синдрома [7], есть основания считать его перспективным, поскольку факторы роста — клеточные полипептиды,

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 6:20–22

Адрес для корреспонденции: Шилко Владимир Иванович — д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней лечебно-профилактического факультета Уральской государственной медицинской академии 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Малахова Жанна Леонидовна — доц. той же кафедры 620075 Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, д. 40, кв. 7

Зильбер Марина Юрьевна — д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета

способные стимулировать или тормозить рост тканей. Изменение их уровня можно считать одним из ведущих механизмов таких клинических проявлений, как отставание в физическом развитии внутриутробно и в постнатальном периоде; морфологические и клинические признаки недоразвития ЦНС, мозгового и лицевого черепа, зрительного и слухового анализатора, что составляет клиническую основу фетального алкогольного синдрома. По нашему мнению, большой интерес представляет трансформирующий фактор роста β_1 , оказывающий множественные влияния на большое число типов клеток. Этот фактор участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировки и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы.

В связи со сказанным целью нашего исследования явилось выяснение различий содержания трансформирующего фактора роста β_1 в сыворотке крови беременных женщин, злоупотребляющих алкоголем, и женщин, не принимающих спиртные напитки.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 28 беременных женщин. Основную группу составили 8 женщин (средний возраст 33,5 года), имеющих в анамнезе указания на пристрастие к алкоголю. В качестве контрольной группы обследованы 20 женщин (средний возраст 31,6 года), не употребляющих алкоголь. Определение уровня трансформирующего фактора роста β_1 проводилось на 11—14-й неделе беременности. Использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Human TGF- β_1 ELISA BMS249/2 и BMS249/2TEN, Bender MedSystems, Австрия). Результаты учитывались с помощью фотометра STAT FAX. Эти же методические подходы были применены при обследовании 34 детей раннего возраста в условиях дома ребенка: 11 детей страдали фетальным алкогольным синдромом, 23 ребенка составили контрольную группу.

Статистическая обработка фактического материала осуществлялась на персональном компьютере при помощи программы Microsoft® Excel 2002 (10.3506.2625), в приложении Microsoft Office 2002. Был использован метод альтернативного варьирования с определением *t*-критерия и метод Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин основной группы среди генитальной патологии обращало на себя внимание наличие хронической внутриматочной инфекции, у 2 женщин в анамнезе имелись указания на мертворождение. Каждая вторая беременная, помимо употребления

алкоголя, являлась никотинзависимой. У женщин контрольной группы среди экстрагенитальной патологии были также отмечены хронические соматические заболевания, у 7 беременных имелись в анамнезе указания на прерывание предыдущих беременностей в ранние сроки. Однако по состоянию репродуктивного статуса и соматического здоровья основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий.

Как показали результаты исследования, средний уровень трансформирующего фактора роста β_1 в основной группе составил 71,7 нг/мл, в контрольной — 6,6 нг/мл ($t=2,18$; $p<0,05$). Референтные значения данного показателя — 0—3,46 нг/мл.

Можно было ожидать снижения содержания фактора роста у женщин основной группы, однако мы обнаружили увеличение его уровня в несколько раз, что требует своего объяснения. В поисках последнего было проведено исследование трансформирующего фактора роста β_1 у детей с диагностированным фетальным алкогольным синдромом. При этом была отмечена тенденция к увеличению его уровня в основной группе по сравнению с контрольной (43,8 и 9,08 нг/мл соответственно).

Указанные данные и результаты проведенных нами ранее исследований [8] на экспериментальных животных, подвергнутых воздействию алкоголя во время беременности [8], позволяют высказать предположение о дефектности рецепторного аппарата клеток-мишеней. По данным ряда авторов [9], накопление этого фактора роста в крови может быть связано с блокированием алкоголем рецепторов к трансформирующему фактору роста β_1 , в результате чего нарушаются рост и миграция развивающихся клеток и активизируется апоптоз. Возможно, дефектность рецепторного аппарата сохраняется и у детей в периоде раннего возраста.

Кроме того, трансформирующий фактор роста β_1 ингибирует пролиферацию клеток цитотрофобласта нормальной плаценты [10], что при повышении концентрации данного фактора может привести к первичной плацентарной недостаточности и синдрому задержки внутриутробного развития плода, который служит одним из характерных проявлений фетального алкогольного синдрома.

Таким образом, полученные данные позволяют высказаться об имеющемся блоке рецепторов к фактору роста, связанном с действием этанола. Возможно, в этих условиях реализуется обратная связь. Исходя из этих положений, становится возможным объяснение комплекса клинических данных, свойственных новорожденным с фетальным алкогольным синдромом: задержка внутриутробного развития, фациальные отклонения, изменения со стороны ЦНС, а также патология плаценты у родильниц, страдающих алкоголизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stratton K.R., Howe C.J., Battaglia F.C.*, Institute of Medicine. Fetal Alcohol Syndrome: Diagnosis, Epidemiology, Prevention, and Treatment. Washington, DC: National Academy Press. 1996. ISBN 0-309-05292-0
2. *Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В.* Фетальный алкогольный синдром / Методические рекомендации. СПб, 2006. 24 с.
3. *Пальчик А.Б., Шабалов Н.П.* Токсические энцефалопатии новорожденных. М., Изд-во «МЕДпрессинформ», 2009. 156 с.
4. *Шилко 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.
5. *Schonfeld A.M., Mattson S.N., Lang A.R. et al.* Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure // J. Stud. Alcohol. 2001. Vol. 62. P. 239—246.
6. *Zuba D.* Ethanol and other volatile compounds. Kinetics in alcohol dependent patients with ethanol // Toxicol. Clin. Toxicol. 2001. № 3. P. 229—230.
7. *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. № 11. P. 2507—2511.
8. *Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А. и др.* Фетальный алкогольный синдром: клинко-экспериментальные сопоставления // Наркология. 2009. № 8. С. 38—40.
9. *Bredensen D.E.* Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis // Neuroscientist. 1996. № 2. P. 181—190.
10. *Ogura Y., Takakura N., Yoshida H., Nishikawa S.* Essential role of platelet — derived growth factor receptor Alpha in the development of the intraplacental yolk sac sinus of Duval in mouse placenta // Biol. Reprod. 1998. Vol. 58. № 1. P. 65—72.

Поступила 15.03.10