

ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ РОДИТЕЛЕЙ НА ПРЕНАТАЛЬНЫЙ МОРФОГЕНЕЗ

© Е.Н. Котышева

Kotysheva E.N. The influence of tobacco smoking on prenatal morphogenesis. The paper presents the results of the investigation of the influence of tobacco smoking on congenital morphogenetic variants (CMV) among Russian 4–7-year-old children. The study ascertained that tobacco smoking of mothers is considerable predictors of CMV. It was discovered that subtle prenatal alterations of morphogenesis are developing during organogenesis and early fetal period. A specific pattern of CMV was not recognized.

К настоящему времени вопрос об отрицательном влиянии табакокурения родителей на процессы развития плода привлекает к себе внимание, учитывая широкую распространенность данного фактора в популяции. В РФ курят 70 % мужчин, 20 % женщин и до 50 % детей школьного возраста [1]. Однако проблема влияния курения на ранний морфогенез плода до сих пор не получила полного освещения.

Имеются данные, что курение матери во время беременности может вызывать формирование грубых врожденных пороков развития (ВПР): анофтальмию [2], расщелины неба и губы [3], гипоспадию [4]. Существует и противоположная точка зрения, что курение не вызывает врожденных дефектов развития [5].

По мнению некоторых авторов, табакокурение увеличивает число небольших морфогенетических признаков, не имеющих клинического значения [6]. В научной литературе для обозначения этих признаков используется термин «врожденные морфогенетические варианты» – ВМГВ (синонимы: стигмы дизэмбриогенеза, малые аномалии развития и другие). К ВМГВ относят незначительные структурные отклонения в развитии органов, которые «выходят» за пределы нормальных вариаций или находятся у крайних границ, но не нарушают функции [7]. Они формируются в результате многокомпонентных событий на ранних этапах внутриутробного развития под воздействием комплекса факторов и сохраняются в постнатальном периоде.

Главными достоинствами ВМГВ являются их широкая распространенность среди населения (в отличие от врожденных пороков развития), доступность и неинвазивность диагностики. В исследованиях, проведенных ранее на разных территориях, показана чувствительность данных признаков к химическому фактору [1, 2].

Целью работы явилась оценка влияния курения на число ВМГВ у детей.

Материалы и методы. Выборка включала русских детей 4–7 лет, посещающих массовые дошкольные образовательные учреждения – 2072 единицы наблюдения (1069 мальчиков и 1003 девочки). Полагали, что данная группа детей отражает основную часть детской популяции. Вне поля зрения остались дети, имеющие наследственные синдромы, поскольку для них характерны специфические сочетания признаков.

Для изучения ВМГВ использовалась методика, разработанная на кафедре клинической генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова [7]. Проводился полный наружный осмотр детей, регистрировались 85 четко распознаваемых ВМГВ.

Проведено анкетирование родителей, дополненное опросом. Принимали во внимание высокую вероятность ложноотрицательных ответов на вопросы о курении. Считали фактор действующим при условии положительного ответа на вопрос о его наличии во время беременности, а также при общей длительности контакта, превышающей либо соответствующей возрасту ребенка. В последнем случае полагали, что если мать отказалась от курения, то произошло это после установления факта беременности – после 6–8 недели пренатального развития плода. Характеристики табака не изучались.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.0. Отметим, что базовые статистические характеристики ВМГВ в данной выборке представлялись в ранее опубликованных работах [8]. Проверялись статистические гипотезы о тождественности частот ВМГВ базовым частотам. Полагали, что критерий Пирсона χ^2 отражает различия и характеризует силу и устойчивость связей. При анализе групп ВМГВ вычисляли средние (M) и их доверительные интервалы, для сравнения использовали тест Колмогорова – Смирнова [9]. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. При анкетировании установлено, что на курение во время беременности указали 874 матери из 2072 опрошенных (42,18 %), что свидетельствует о крайне широком распространении данного фактора. Большая их часть – 573 (65,56 %) – выкуривала по 1–10 сигарет в сутки, по 11–20 сигарет выкуривала 271 женщина (31,01 %), более 20 сигарет – 30 женщин (3,43 %).

Распространенность данного фактора среди отцов – 1197 из 2072 опрошенных (57,77 %). По 1–10 сигарет в сутки выкуривали 693 человека (57,89 %), по 10–20 – 322 (26,90 %), более 20 – 182 (15,20 %).

Установлено, что в группе детей, рожденных от курящих матерей, 2 и менее ВМГВ отмечено лишь у 309 человек (16,27 %), что в 1,45 раза ниже, чем при отсут-

ствии данного фактора – 612 человек (51,09 %). Частоты 3–4 ВМГВ и 5 и более ВМГВ в данной группе, наоборот, в 1,32 раза повышены по сравнению с детьми, рожденными от некурящих матерей, и составляли 471 (53,89 %) и 488 (40,73 %), 94 (10,76 %) и 98 (8,18 %) соответственно. Величина критерия χ^2 предопределила высокую значимость различий (50,64; $p < 10^{-6}$). Отметим, что максимальный вклад в критерий χ^2 (28,13–55,55 %) установлен для частоты 2 и менее ВМГВ. В целом, выявленные особенности свидетельствуют о повышении вероятности небольших ошибок морфогенеза у детей в зависимости от табакокурения во время беременности их матерей.

Аналогичные результаты получены и в отношении курения отцов. При наличии данного фактора частоты 2 и менее ВМГВ составили 506 (42,27 %), при его отсутствии – 415 (47,43 %); частоты 3–4 ВМГВ – соответственно 557 (46,53 %) и 402 (45,94 %), частоты 5 и более ВМГВ – 134 (11,19 %) и 58 (6,63 %). Установлена статистическая значимость различий ($\chi^2 = 14,43$; $p = 1 \cdot 10^{-4}$).

Однако курение матери во время беременности и курение отца – признаки взаимообусловленные, связанные между собой слабой, но статистически значимой связью (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,29$; $t = 13,74$; $p < 10^{-7}$). В связи с этим для оценки истинной роли отцовских факторов выделяли группу детей, у которых курили только отцы. Ее объем – 611 единиц наблюдения из 2072 (29,49 %) – достаточен для получения корректных результатов. Можно предположить, что фактор «курение только отцов» в некоторой степени отражает роль пассивного курения в пренатальном дисморфогенезе.

Частоты 2 и менее ВМГВ в группе детей в случае курения только отцов составили 447 (45,29 %), при отсутствии данного фактора – 644 (44,08 %). Частоты 3–4 ВМГВ – соответственно 447 (45,29 %) и 690 (47,23 %), частоты 5 и более ВМГВ – 93 (9,42 %) и 127 (8,69 %). Статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 2,87$; $p = 0,238$). Таким образом, в нашем исследовании не установлено влияния курения отца на изучаемый показатель ($p > 0,05$).

В целом, курение матерей оказывает негативное влияние на пренатальный морфогенез, что проявляется повышением вероятности его ошибок – увеличением числа ВМГВ.

Среди групп ВМГВ статистически значимые различия в зависимости от курения матери установлены в отношении редких признаков (с частотой, не превышающей 1 %). Их среднее число (М; ДИ) при наличии данного фактора – 0,15 (0,13–0,18), при его отсутствии – 0,09 (0,07–0,11). Различия имели статистическую значимость (тест Колмогорова – Смирнова $p < 0,05$).

Отметим, что существует представление о пониженной приспособленности носителей редких фенотипических признаков. Повышение их числа в научной литературе рассматривается как результат неблагоприятных воздействий на популяцию [10].

Для выявления времени морфогенетических изменений проведена оценка 2 групп ВМГВ: первая объединяла признаки, формирующиеся во время органогенеза (на сроке до 8-й недели гестации), вторая – признаки, формирующиеся в ранний фетальный период

(после 8-й недели гестации). При анализе первой группы установлено, что их среднее число (М; ДИ) в случае курения матери – 0,76 (0,71–0,81), при отсутствии действия данного фактора – 0,69 (0,64–0,74). Выявлена статистическая значимость различий (тест Колмогорова – Смирнова $p < 0,001$). Среднее число признаков (М; ДИ), формирующихся в ранний фетальный период, в случае курения матери – 1,24 (1,17–1,31), при отсутствии действия данного фактора – 1,14 (1,08–1,20). Различия статистически значимы (тест Колмогорова – Смирнова $p < 0,001$).

Таким образом, нарушения формообразования тканей и органов в результате действия химических веществ табачного дыма происходят длительно – как в период органогенеза, так и в ранний фетальный период.

При сравнении частот отдельных ВМГВ установлено, что в группе детей, рожденных от курящих матерей, чаще наблюдались следующие признаки – выступающий затылок, аномальная форма зубов, гипертелоризм сосков, кожная синдактилия, поперечная ладонная складка, гипоплазия первого пальца стопы ($p < 0,05$). Однако частоты всех отмеченных признаков не превышали 4 %, что не позволило связать выявленные различия с действием изучаемого фактора. Вероятно, неустойчивость частот обусловлена сложностью и разнонаправленностью индивидуальных процессов морфогенеза.

Укажем, что изучение признака по его градациям (1–10 сигарет в сутки, 11–20, более 20 сигарет в сутки) не проводилось, поскольку для качественной оценки ВМГВ необходимый объем подвыборки должен превышать 550–600 единиц наблюдения. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы. Установлено, что курение матери влияет на процессы пренатального морфогенеза плода, что проявляется большим числом ВМГВ, в том числе редких признаков.

Нарушения формообразования происходят длительно – как в период органогенеза, так и в ранний фетальный период.

Специфического паттерна ВМГВ выявить не удалось.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальный профиль по гигиене окружающей среды Российской Федерации (Национальный доклад). М., 2003. 86 с.
2. Kallen B., Tornqvist K. // Eur. J. Epidemiol. 2005. V. 20 (4). P. 345–350.
3. Chung K.C., Kowalski C.P., Kim H.M. et al. // Plast. Reconstr. Surg. 2000. V. 105 (2). P. 485–491.
4. Kallen B., Castilla E.E., Robert E. et al. // Eur. J. Epidemiol. 1992. V. 8 (2). P. 256–263.
5. McDonald A.D., Armstrong B.G., Sloan M. // Am. J. Public. Health. 1992. V. 82 (1). P. 91–93.
6. Seidman D.S., Ever-Hadani P., Gale R. // Obstet. Gynecol. 1990. V. 76 (6). P. 1046–1050.
7. Бочков Н.П., Субботина Т.И., Яковлев В.В. и др. // Гигиена и санитария. 1994. № 3. С. 53–55.
8. Котышева Е.Н., Болотская М.Ю., Кошкина В.С. и др. // Гигиена и санитария. 2004. № 4. С. 55–57.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2000.
10. Аитухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Академкнига, 2003.

Поступила в редакцию 5 сентября 2006 г.