DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2022.12.1.011>
УДК 618.3

Медведева Н.Н.¹ ✉, Прибушения О.В.²

¹ Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Генетически обусловленная низкорослость в практике акушера-гинеколога

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прибушения О.В.; сбор и обработка материала, написание текста – Медведева Н.Н.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: nataliasharya@gmail.com

Резюме

Низкий рост беременных женщин приводит к увеличению риска развития акушерских осложнений. Установление причины низкорослости помогает акушерам-гинекологам правильно оценить риск развития осложнений беременности и родов, проводить профилактику, своевременную диагностику и лечение для улучшения исходов для матери и плода и предотвращения перинатальных потерь.

Ключевые слова: низкорослость, генетический синдром, скелетная дисплазия, беременность, роды

Medvedeva N.¹ ✉, Pribushenya O.²

¹ Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Genetically Determined Short Stature in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist

Authors' contribution: research concept and design – Pribushenya O.; material collection, processing, writing text – Medvedeva N.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: nataliasharya@gmail.com

Abstract

The low height of pregnant women leads to an increased risk of obstetric complications. Finding the cause of short stature helps obstetricians-gynecologists correctly assess the risk of complications of pregnancy and childbirth. It also helps to prevent diseases, perinatal losses and timely diagnose and find the right treatment to improve maternal and fetal outcomes.

Keywords: short stature, genetic syndrome, skeletal dysplasia, pregnancy, delivery

■ ВВЕДЕНИЕ

Низкорослостью считается значение показателя роста ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений ($<2\text{ SD}$) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола [1, 2].

Рост человека – это морфологический признак, формирующийся под влиянием генетических, эпигенетических факторов и факторов внешней среды. Среди антропометрических характеристик рост человека является наиболее изученным признаком отчасти ввиду простоты и доступности измерения, отчасти в силу желания исследователей выявить механизмы, приводящие к заметным вариациям значения показателя роста в разных человеческих популяциях по всему миру.

На сегодняшний день известно, что рост – это полигенный признак с наследуемостью порядка 80%, следовательно, генетическая изменчивость является основным фактором, влияющим на значение показателя роста, особенно в пределах одной популяции людей [3, 4]. Рост подчинен закону нормального распределения, при этом для небольшой части индивидумов (3–5%) характерны крайние значения показателя, в то время как у основной части людей значения роста близки к среднему значению показателя [5]. Несколько полногеномных ассоциативных исследований, проведенных в последнее время, выявили сотни генетических вариантов, которые распространены в популяциях, и каждый из них оказывает крайне незначительное влияние на изменение показателя роста ($<5\text{ мм/аллель}$), приблизительно 1% вариантов оказывают умеренное влияние на изменение показателя роста ($>5\text{ мм/аллель}$) [2, 5]. Однако чем ближе значение показателя роста к крайним вариантам ($<2,5\text{--}3\text{ SD}$, что составляет приблизительно 0,1–0,6% популяции), тем чаще низкорослость вызвана мутацией в отдельном гене и является одним из фенотипических признаков генетического синдрома. Таким образом, комбинированные эффекты нескольких генов, вероятно, объясняют большую часть изменчивости в пределах нормального диапазона роста, в то время как более редкие варианты отдельных генов или мутации в генах приводят к формированию значений показателя роста, приближающегося к крайним вариантам [2, 4].

На сегодняшний день причину низкорослости устанавливают на основе данных физикального осмотра, анамнестических данных, лабораторных и рентгенологических исследований, и все чаще к этим данным добавляются различные генетические тесты (кариотипирование, секвенирование экзома, сравнительная геномная гибридизация). Для того чтобы прибегнуть к генетическим тестам, следует заподозрить у пациента моногенную или хромосомную причину низкорослости, на которую указывают следующие факторы [2, 6]:

- тяжелый дефицит гонадотропного гормона;
- нечувствительность к гонадотропному гормону;
- гипопитуитаризм;
- ребенок, маленький к сроку гестации, без догоняющего роста к 2 годам жизни;
- дисморфические особенности;
- врожденные пороки развития;
- диспропорциональная низкорослость и аномалии скелета;
- умственная отсталость;
- микроцефалия;
- значение показателя роста $<3\text{ SD}$;

- кровное родство у родителей;
- значение показателя роста у одного из родителей < 2 SD.

Постановка диагноза, объясняющего низкорослость, важна для пациента, так как позволяет ему получить информацию о естественном течении заболевания, прогнозе, доступном лечении, риске для потомства [6].

Исходя из вышеперечисленных данных, моногенная причина низкорослости характерна для пациентов со скелетными дисплазиями, хромосомными и генными синдромами (далее – синдромы), идиопатической низкорослостью. При этом у пациентов со скелетными дисплазиями и синдромами ген, ответственный за развитие низкорослости, будет оказывать влияние и на другие органы и системы организма, в то время как значение показателя роста у пациентов с идиопатической низкорослостью будет результатом наличия в геноме редкого варианта отдельного гена, ответственного исключительно за рост.

На приеме акушеры-гинекологи всегда обращают внимание на низкий рост пациентов, особенно репродуктивного возраста. Известно, что идиопатический низкий рост матери имеет прямую корреляцию с наступлением преждевременных родов и рождением маловесных к сроку гестации детей [7] и обратную корреляцию с родоразрешением путем операции кесарева сечения [8]. Американским обществом акушеров-гинекологов были разработаны руководящие принципы ведения беременности и родов [9] у пациентов со скелетными дисплазиями, однако отмечено, что рекомендации базируются на мнении авторитетных ученых, а не на данных клинических исследований. В документе отмечено, что скелетные дисплазии – это обширная группа, включающая в себя более 400 заболеваний, следовательно, важно поставить диагноз женщине до наступления беременности, для того чтобы улучшить исходы для матери и плода и определить прогноз потомства. Эксперты считают, что риск наступления преждевременных родов в группе женщин со скелетными дисплазиями не превышает популяционную частоту, однако увеличение матки в процессе беременности может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и опорно-двигательной систем женщины, что приводит к необходимости досрочного родоразрешения. Анатомические особенности таза у большинства женщин исключают роды через естественные родовые пути, а деформации скелета увеличивают риск общей и регионарной анестезии во время беременности и родов и требуют предварительного планирования. Для диагностики дисплазии скелета у плода основным методом является ультразвуковое исследование. Тяжелые формы скелетной дисплазии у плода возможно диагностировать уже во втором триместре, но все же часть диагнозов устанавливается только после рождения. Новорожденному с дисплазией скелета может потребоваться специализированная медицинская помощь. В литературе нет упоминания об исследованиях, объединяющих женщин с низкорослостью, обусловленной генетическими синдромами, в общую группу, но в целом отмечается, что женщины с синдромами часто бесплодны и для реализации репродуктивной функции им потребуются прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Для синдромов характерны врожденные пороки развития, которые могут приводить к жизнеугрожающим состояниям у женщин во время беременности, это требует проведения дополнительных диагностических исследований и оценки риска на прегравидарном этапе. Важным является проведение генетического консультирования для оценки риска для потомства, определения

методов пренатальной диагностики и информирования женщин о возможностях лечения [10].

Таким образом, вопрос, какие дополнительные риски развития осложнений беременности и родов характерны для пациентов с генетически обусловленной низкорослостью, требует дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности течения беременности и родов у пациентов с генетически обусловленной низкорослостью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Низкорослость устанавливалась у женщин при значении показателя роста менее 2 SD. Стоит отметить, что если за основу брать значение, соответствующее 2 SD, то в абсолютных значениях цифра будет меньше, так как включает в себя приблизительно 2,3% населения. Для определения среднего роста и 2 SD у женщин репродуктивного возраста были проанализированы истории родов женщин ($n=3818$), госпитализированных в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (УЗ «КРДМО») в 2020 г. На основе полученных данных была выделена группа из 102 женщин с идиопатической низкорослостью. При анализе генетических карт пациентов были сформированы группы из 10 женщин со скелетными дисплазиями (гипохондроплазия, остеохондродисплазия Олбрайта, экзостозная хондродисплазия, несовершенный остеогенез) и 19 женщин с синдромами (синдром Тернера, синдром Нунан, неклассифицированный комплекс множественных врожденных пороков развития). Обработка полученных данных выполнена с использованием статистического пакета Statistica 12.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, средний рост женщины в Республики Беларусь, рожденной в 1996 г., при достижении 19-летнего возраста составляет 166 см [11], при этом данные о значении показателя роста для установления диагноза «низкорослость» отсутствуют.

Средний возраст женщин в группе исследования ($n=3818$) составил 30 лет (SD – 5,3 года), средний рост женщин – 166 см (рис. 1). Таким образом, низкорослость диагностируется у женщин при значении показателя роста 154 см и ниже.

При анализе среднего роста в исследуемых группах достоверно меньшее значение показателя роста выявлено в группе женщин со скелетными дисплазиями (рис. 2), значение показателя находится на уровне менее 3 SD и составляет 146 см ($p=0,00$). Хотя достоверного отличия в значении показателя роста между группами женщин с синдромами и идиопатической низкорослостью выявлено не было, следует отметить, что средний рост женщин с синдромами составляет менее 2,5 SD (<151 см).

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что беременность достоверно чаще ($p=0,02$) наступает у женщин со скелетными дисплазиями и идиопатической низкорослостью, однако при сравнении коэффициента рождаемости (рис. 3) достоверно большее значение отмечено в группе женщин с идиопатической низкорослостью ($p=0,01$) при сравнении с группой женщин с синдромами, $p=0,04$ при сравнении с группой женщин со скелетными дисплазиями.

Рис. 1. Средний рост родильниц в УЗ «КРДМО» в 2020 г.

Fig. 1. Average height of parturient women in Clinical Maternity Hospital of Minsk Region in 2020

Также женщинам с синдромами для наступления беременности в 3 раза чаще требуется применение вспомогательных репродуктивных технологий. Таким образом, женщины с синдромами и скелетными дисплазиями входят в группу риска по осложненному течению беременности и требуют индивидуально разработанного плана ведения беременности для улучшения исходов. Своевременная диагностика синдромов важна с точки зрения репродуктивного потенциала. На сегодняшний день при высокой вероятности применения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромами в будущем для наступления беременности необходимо обсуждать вопросы криоконсервации ткани яичника, собственных ооцитов либо донорских ооцитов при возможности родственного донорства.

При изучении способа родоразрешения достоверно чаще роды через естественные родовые пути проходят у женщин с идиопатической низкорослостью – 53%,

Рис. 2. Сравнение изучаемых групп по росту

Fig. 2. Comparison of studied groups by height

Рис. 3. Сравнение изучаемых групп по количеству беременностей и коэффициенту рождаемости
Fig. 3. Comparison of studied groups by the number of pregnancies and the birth rate

у женщин со скелетными дисплазиями – 75%, у женщин с синдромами – 85% ($p=0,01$). Однако следует отметить, что роды у женщин (как здоровых, так и с патологией) в Республике Беларусь в 2020 г. закончились через естественные родовые пути в 68,8%, что чаще, чем у женщин с идиопатической низкорослостью. Таким образом, при выборе метода родоразрешения низкий рост женщины должен учитываться в качестве фактора риска.

Интересные данные получены при изучении среднего веса новорожденных в изучаемых группах (рис. 4). Достоверного отличия между группами по весу новорожденного выявлено не было, однако средний вес новорожденного у женщин, родоразрешенных в УЗ «КРДМО» в 2020 г., составил 3385 граммов, что достоверно больше ($p<0,001$), чем вес новорожденных в исследуемых группах. Эти данные могут свидетельствовать об ограничительном влиянии организма матери на рост плода и

Рис. 4. Сравнение изучаемых групп по весу новорожденного
Fig. 4. Comparison of studied groups by the weight of the newborn

требуют взвешенного подхода при оценке внутриутробной задержки роста плода у низкорослых женщин.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкорослые женщины составляют группу риска по осложнениям и неблагоприятным исходам беременности. Акушерам-гинекологам следует обращать внимание на признаки моногенной причины низкорослости и своевременно направлять пациентов к врачу-генетику. Достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий помогают забеременеть женщинам с генетическими синдромами, сопровождающимися бесплодием. При ведении беременности и родов у этих пациентов, ранее не встречавшихся в практике акушера-гинеколога, необходимо учитывать особенности течения основного заболевания. Наличие синдрома или скелетной дисплазии у пациентки требует мультидисциплинарного подхода при ведении беременности. Потенциально жизнеугрожающие осложнения, характерные для каждого заболевания, могут возникнуть как во время беременности, так и при родоразрешении. Своевременная их диагностика и лечение помогут улучшить исходы беременности для матери и плода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jain M., Saber A.Y. Dwarfism, in StatPearls. 2021: Treasure Island (FL).
2. Dauber A., Rosenfeld R.G., Hirschhorn J.N. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(9): 3080–92.
3. Hauer N.N. et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med*, 2018. 20(6): 630–638.
4. Grunauer M, Jorge A.A.L. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res*, 2018. 38: 29–33.
5. Muthurulan P., Capellini T.D. Complex Phenotypes: Mechanisms Underlying Variation in Human Stature. *Curr Osteoporos Rep*, 2019. 17(5): 301–323.
6. Mintz C.S. et al. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med*, 2021. 23(5): 813–815.
7. Kozuki N. et al. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr*, 2015. 145(11): p. 2542–50.
8. Mogren I. et al. Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden-A population-based study using data from the Swedish Pregnancy Register 2011 to 2016. *PLoS One*, 2018. 13(5): p. e0198124.
9. Savarirayan R. et al. Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 219(6): 545–562.
10. Chetty S.P., Shaffer B.L., Norton M.E. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2011. 66(12): 765–76.
11. Collaboration N.C.D.R.F. A century of trends in adult human height. *Elife*, 2016. 5.