

Фактор наследственной отягощенности у беременных с преэклампсией как возможный прогностический критерий

Р.С. Гаджиева*, З.Ф. Махмудбекова

*e-mail: reyhanahajiyeva@yahoo.com

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра акушерства и гинекологии, Баку, Азербайджан

С целью анализа наследственности беременных с преэклампсией (ПЭ) обследовано 110 беременных в сроке беременности 24-28 недель. Беременные разделены на 2 группы: основная группа – 90 беременных с ПЭ, контрольная группа – 20 беременных без осложненного течения беременности. Выявлена достоверно частая встречаемость отягощенной наследственности в основной группе по сравнению с контрольной - 82,2% (n=74) и 20,0% (n=4) (в 4,1 раз, $p<0,01$). Случаи смертей у родственников беременных с ПЭ в возрасте до 40-50 лет составили 10,0%, причем инсульт встречался у родственников 1 и 2 линии родства. У родственников 1 линии родства беременных с ПЭ достоверно чаще встречались хроническая АГ и инсульт – в 5,5 раза ($p<0,001$), инфаркт миокарда и сахарный диабет – в 3,1 раза ($p<0,05$). У матерей беременных основной группы ПЭ встречалось в 32,2% случаев (n=29), против 5,0% (n=1) в контрольной группе, что было статистически достоверно (в 6,4 раза, $p<0,001$); хроническая АГ – в 77,8% случаев (n=70), против 15,0% (n=3), разница составила 5,2 раза ($p<0,001$); инсульт – в 22,2% (n=20) случаев, против 5,0% (n=1) в контрольной группе, статистическая разница составила 4,4 раза ($p<0,01$); сахарный диабет – в 12,2% (n=11) случаев ($p<0,01$); инфаркт миокарда – в 5,6% (n=5) случаев, в контрольной группе у матерей этой патологии не встречалось. По отцовской линии хроническая АГ, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт достоверно чаще встречались у отцов беременных с ПЭ по сравнению с контрольной группой. Хроническая АГ, инсульт и сахарный диабет встречались лишь у отцов пациенток с ПЭ в 5,5%, 11,1% и 15,6% случаев соответственно. Инфаркт миокарда у отцов беременных основной группы по сравнению с контрольной группой встречался в 2,0 раза чаще (10,0% против 5,0%, $p<0,05$). Учитывая полученные результаты изучения наследственности 1 линии родства у пациенток с ПЭ, можно констатировать важность ее анализа при планировании беременности, а также в первых двух триместрах беременности.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, наследственность, родство, анамнез, соматические, гинекологические заболевания.

Преэклампсия (ПЭ), развивающаяся у женщин во второй половине беременности, является одной из ведущих причин преждевременных родов, материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,6,11]. Данная патология, являясь тяжелым мультифакториальным осложнением беременности, возникает в 2–17% случаев беременности [4,6,13]. Проблема ПЭ постоянно находится в центре внимания исследователей во всем мире. И хотя в настоящее время существует более 40 теорий этиопатогенеза ПЭ, в том числе, теория генетической детерминированности, вопросы ее этиологии и патогенеза

остаются дискуссионными, а факторы, предрасполагающие к развитию ПЭ, не установлены [1,3,12].

Выявлено, что материнская смертность, связанная с ПЭ составляет более 5000 смертей в год [1,12]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения от осложнений ПЭ каждые семь минут умирает одна женщина [2].

Ресурсами снижения материнской и перинатальной заболеваемости являются прогнозирование, доклиническая диагностика, профилактика ПЭ и ее осложнений [1,4]. В настоящее время нет сомнений, что без учета степени акушерского и перинатального риска невозможен выбор наиболее оптимального метода ведения беременности и родов.

Одной из наиболее актуальных проблем является поиск методов диагностики ПЭ у беременных [2,3,13]. Выявление диагностических критериев позволит прогнозировать развитие ПЭ на поздних сроках беременности, что даст возможность выделить группу беременных, требующих наблюдения и подверженных риску развития этого осложнения течения беременности.

Цель исследования: проанализировать наследственность беременных с преэклампсией.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 110 беременных в сроке беременности 24-28 недель. Обследованные беременные были разделены на 2 группы: 90 беременных с ПЭ составили основную группу, 20 беременных без осложненного течения беременности (условно здоровые) составили контрольную группу. Критериями включения в исследование явилось наличие у беременных клиники, характерной для ПЭ, подтвержденной лабораторными анализами после 20 недель беременности.

Всем беременным проведены общеклинические, акушерско-гинекологические исследования. В процессе обследования изучены данные анамнеза женщин, уточнялась экстрагенитальная патология, наследственность по материнской и отцовской линии, использовалась выкопировка данных из карты беременной. При анализе наследственности, учитывая основной

клинический симптом ПЭ - артериальную гипертензию (АГ), особое внимание обращали на наличие у родственников первой линии родства инфаркта миокарда, инсульта, хронической АГ, сахарного диабета и ПЭ.

Статистическая обработка данных проводилась на компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 электронных таблиц Excel 2003. Для определения значимости статистических различий показателей применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных женщин колебался от 20 до 35 лет и в среднем составил в основной группе $26,6 \pm 0,9$ лет, в контрольной группе – $25,8 \pm 1,0$ лет. Возрастной состав женщин в группах по распределению практически не отличался. В возрасте 20-25 лет в основной группе были 38,9% женщин, в контрольной – 40,0%, 26-30 лет – 47,8 и 50,0% и в возрасте 31-35 лет – 13,3 и 10,0% беременных соответственно. Большинство женщин имели высшее образование – 70 (63,6%) из 110 обследованных, из них в основной группе высшее образование имели 59 (65,5%), в контрольной – 11 (55,0%), со средним специальным образованием было 20 (22,2%) и 5 (25,0%), со средним образованием – 11 (12,2%) и 4 (20,0%) беременных в основной и контрольной группах, соответственно. Достоверные различия по уровню образования между группами отмечались по числу беременных с общим средним образованием – в основной группе такие пациентки встречались в 1,6 раза реже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Оценка социального статуса беременных обеих групп показала, что большее число женщин были служащими и работали в офисах, где их трудовая деятельность была связана, в основном, с компьютерной обработкой данных (менеджмент, дизайн, бухгалтерия, учет). В основной группе число таких пациенток составило 60 (66,7%), в контрольной группе – 13 (65,0%) женщин. Группу «домохозяйки» составили 28 (31,1%) и 6 (30,0%) женщин в основной и контрольной группах соответственно. Небольшое число беременных были студентками – 2 (2,2%) в основной и 1 (5,0%) в контрольной группе. Все обследованные состояли в браке.

Среди перенесенных в детстве заболеваний следует отметить корь (17,8%, контроль – 15,0%), ветряную оспу (16,7%, контроль – 15,0%), краснуху (10,0%, контроль – 10,0%). Каждая женщина в обеих группах перенесла острую респираторно-вирусную инфекцию.

Анализ соматической патологии выявил достоверно частую встречаемость заболеваний мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем у пациенток с ПЭ (рис. 1).

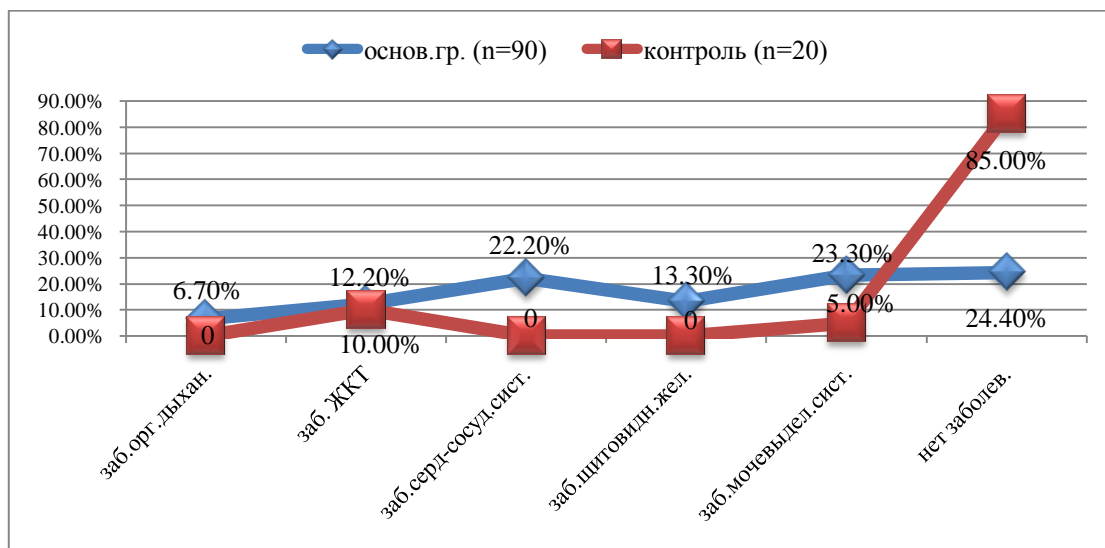


Рис.1. Перенесенные экстрагенитальные заболевания у женщин обследованных групп

Достоверная разница в группах была получена по заболеваниям почек (хронический пиелонефрит) и мочевыводящих путей (хронический цистит), которые у беременных с ПЭ встречались в 4,7 раза ($p < 0,01$) чаще. Достоверные различия также отмечались в частоте встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы (анемия, варикоз), щитовидной железы (эуотиреоидный зоб), а также болезней дыхательных путей (хронический бронхит). По частоте заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит) достоверных различий между группами не выявлено. Не было заболеваний у 85% женщин в контрольной группе, тогда как в основной группе такие женщины составили 24,4%, что в 3,5 раза ($p < 0,01$) реже.

Данные анализа гинекологического и акушерского анамнеза приведены в табл. 1.

Сводные данные гинекологического и акушерского анамнеза у обследованных беременных

Показатель	Основная группа (n=90) %/абс. число	Контрольная группа (n=20) %/абс. число
Возраст менархе, лет:		
до 12 лет	6,7/6	5,0/1
12-15	81,1/73	95,0/19
с 15 и >	12,2*/11	-
Длительность фазы менструального цикла, дни:		
3	8,9*/8	5,0/1
4-5	83,3/75	95,0/19
> 5	7,8*/7	-
Объем менструаций:		
скудные	17,8*/16	5,0/1
умеренные	48,9*/44	90,0/18
обильные	33,3*/30	5,0/1
Продолжительность менструального цикла, дни:		
21-24	27,8/25	20,0/4
25-30	53,3*/48	75,0/15
31-35	18,9*/17	5,0/1
Нарушения менструального цикла:		
альгодисменорея	25,5*/23	-
альгогиперменорея	20,0*/18	-
гиперменорея	12,2/11	15,0/3
гипоменорея	8,9*/8	5,0/1
Воспалительные заболевания гениталий	31,1/28	35,0/7
Гиперпластические процессы эндометрия	1,1/1	-
Кисты яичников	7,8*/7	5,0/1
Бесплодие	14,4*/13	-
Первобеременные	52,2/47	55,0/11
Повторнобеременные	47,8/43	45,0 / 9
Самопроизвольный аборт	35,6*/32	5,0/1
Медицинский аборт	22,2*/20	5,0/1
Преждевременные роды	5,6*/5	-
Оперативные роды	12,2/11	15,0/3

Примечание: * - статистическая достоверность различий между группам ($p < 0,05-0,001$)

Как видно из представленной таблицы, в основной группе достоверно чаще встречались женщины в возрасте менархе 15 лет и старше. Беременные с ПЭ достоверно реже (в 1,4 раза, $p < 0,05$) отмечали нормальный цикл. У женщин основной группы в сравнении с контрольной отмечалось достоверно больше нарушений менструального цикла, которые проявлялись альгодисменореей, альгогиперменореей и гипоменореей. Беременные основной группы достоверно чаще, чем в контрольной группе указывали на такие гинекологические

заболевания, как кисты яичников (в 1,6 раза, $p < 0,05$), первичное и вторичное бесплодие. У пациенток основной группы достоверно чаще беременности заканчивались самопроизвольными абортами (в 7,1 раза, $p < 0,001$) и преждевременными родами, а также достоверно выше было число медицинских абортов (в 4,4 раза, $p < 0,01$).

При изучении наследственности обследованных беременных выявлена достоверно частая встречаемость отягощенной наследственности в основной группе по сравнению с контрольной – 82,2% ($n=74$) и 20,0% ($n=4$) (в 4,1 раз, $p < 0,01$). У родственников беременных с ПЭ были случаи ранних смертей (рис.2).

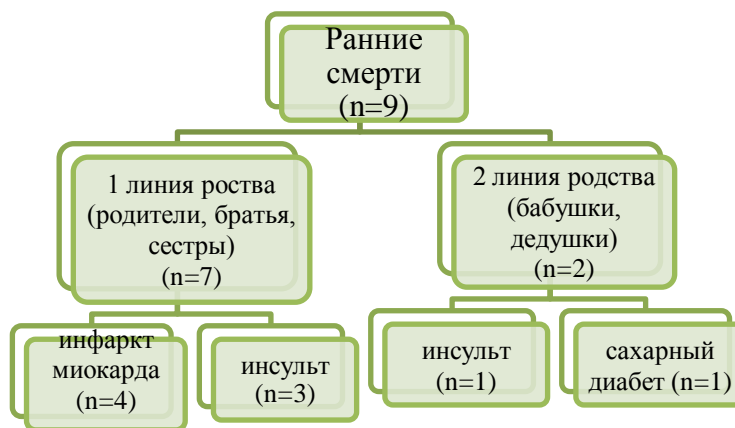


Рис. 2. Случаи ранних смертей родственников у беременных с ПЭ

Как видно из рис. 2, случаи смертей у родственников беременных с ПЭ в возрасте до 40-50 лет составили 10,0%, причем инсульт встречался у родственников 1 и 2 линии родства. Результаты анализа показали, что инсульт и сахарный диабет у родственников 1 линии родства статистически достоверно чаще встречались у беременных основной группы по сравнению с контрольной группой (рис.3). Согласно полученным данным, у пациенток с ПЭ в сравнении с контрольной группой родственники 1 линии родства чаще страдали сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией (АГ), а также отмечалась сравнительно высокая частота инсультов и инфарктов миокарда.

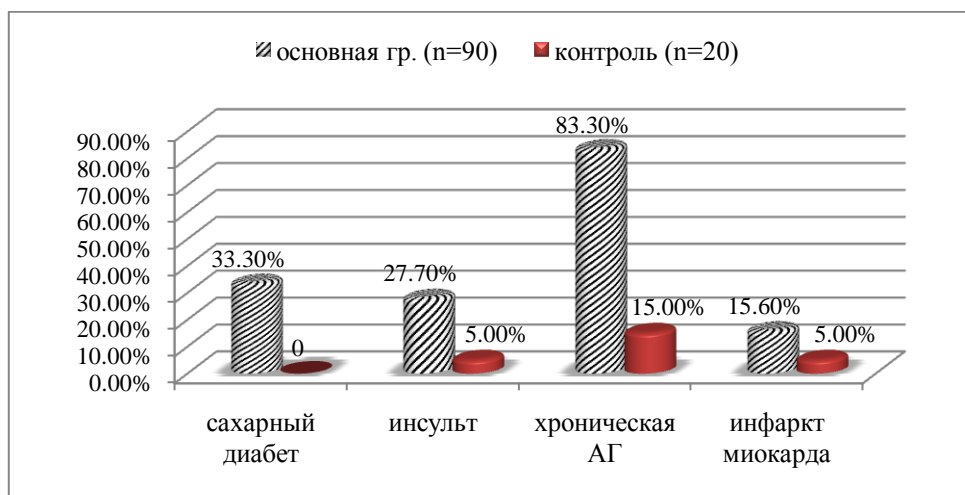


Рис. 3. Анализ наследственности в обследованных группах

Как видно из рис. 3, у родственников 1 линии родства беременных с ПЭ достоверно чаще по сравнению с контрольной группой встречались все перечисленные выше заболевания: хроническая АГ и инсульт – в 5,5 раза ($p < 0,001$), инфаркт миокарда и сахарный диабет – в 3,1 раза ($p < 0,05$).

Мы провели тщательный анализ наследственности по материнской и отцовской линии в обследованных группах. Выявлено, что ПЭ у родственников по материнской линии встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$) в основной группе по сравнению с контрольной. Так, у матерей беременных основной группы ПЭ встречалось в 32,2% случаев ($n=29$), против 5,0% ($n=1$) в контрольной группе, что было статистически достоверно (в 6,4 раза, $p < 0,001$); хроническая АГ - в 77,8% случаев ($n=70$), против 15,0% ($n=3$), разница составила 5,2 раза ($p < 0,001$); инсульт – в 22,2% ($n=20$) случаев, против 5,0% ($n=1$) в контрольной группе, статистическая разница составила 4,4 раза ($p < 0,01$); сахарный диабет – в 12,2% ($n=11$) случаев ($p < 0,01$); инфаркт миокарда – в 5,6% ($n=5$) случаев, в контрольной группе у матерей этой патологии не встречалось.

По отцовской линии показатели были менее значимы, но хроническая АГ, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт достоверно чаще встречались у отцов беременных с ПЭ по сравнению с контрольной группой. Так, хроническая АГ, инсульт и сахарный диабет встречались лишь у отцов пациенток с ПЭ в 5,5%, 11,1% и 15,6% случаев соответственно. Инфаркт

миокарда у отцов беременных основной группы по сравнению с контрольной группой встречался в 2,0 раза чаще (10,0% против 5,0% в контрольной группе, $p < 0,05$).

Следует отметить, что на значение наследственной компоненты в структуре предрасположенности к ПЭ указывают эпидемиологические исследования [8,14]. Ряд авторов отмечали семейный характер наследования данной патологии [5,6,8,10], однако проведенные в 1967–1992 гг. широкомасштабные исследования показали, что у женщин, являющихся дочерьми пациенток, беременность которых была осложнена ПЭ, риск развития данной патологии повышается вдвое. Помимо этого, было обнаружено, что наличие родственной связи с больным пробандом ассоциируется с более тяжелым течением ПЭ и выявлено, что наряду с материнскими генами существенный вклад в генетическую архитектуру ПЭ вносят фетальные гены отцовского происхождения [5,9]. Предполагают, что механизмы, опосредующие это наблюдение, связаны с геномным импринтингом: значимостью отцовских генов в инвазии цитотрофобласта и плацентарном росте наряду с антагонистической функцией материнских генов, подавляющих эти процессы в рамках формирования адаптивного иммунного ответа при беременности [7]. Несмотря на очевидность генетической предрасположенности к развитию ПЭ, результаты ассоциативных исследований, посвященные данной проблеме, часто носят противоречивый характер для разных этнических групп. Поэтому дальнейшие исследования необходимы.

Таким образом, учитывая полученные результаты изучения наследственности 1 линии родства у пациенток с ПЭ, можно констатировать важность ее анализа при планировании беременности, а также в I и II триместрах беременности. Наличие отягощенного анамнеза у родственников поможет выявить группу риска беременных с высокой вероятностью развития ПЭ, которые требуют углубленного генетического исследования, в частности определение полиморфизма генов, ассоциированных с гипертензией.

Литература

1. Бургова Е.Н. Преэклампсия: руководство. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2010, 576 с.
2. Мировая статистика здравоохранения 2012. ВОЗ, 2013, с. 34–37, 63–85, 109–120.
3. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Степанов В.А. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов // Молекулярная медицина, 2016, №1, с.8-14.
4. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология, 2013, №10, с.4-11.
5. Berends A.L., Steegers E.A., Isaacs A., Aulchenko Y.S. et al. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands // Eur. J. Hum. Genet., 2008, vol.16, No12, p.1437–1442.
6. Boyd H., Tahir H., Wohlfahrt J., Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia // Am. J. Epidemiol. 2013, vol.12, p.1611–1619.
7. Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father // J Reprod Immunol., 2011, vol.89, p.126–132.
8. Lardoeuyt R., Vargas G., Lumpuy J., Garcia R., Torres Y. Contribution of genome– environment interaction to pre-eclampsia in a Havana Maternity Hospital // MEDICC Review, 2013, vol.15, No3, p.22–29.
9. Lie R., Rasmussen S., Brunborg H. Fetal and maternal contributions to risk of Preeclampsia: population based study // BML, 1998, vol.316, p.1343–1347.
10. Nilsson E., Ros H.S., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study // BJOG, 2004, vol.111, No3, p.200–206.
11. Roberts J.M., Bell J. If we know so much about preeclampsia. Why haven't we cured the disease? // Reprod. Immunol., 2013, vol. 99, No1-2, p. 1-9.
12. Sohlberg S., Stephansson O., Cnattingius S. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia // Am J. Hypertens., 2012, vol. 25, No1, p. 350-357.
13. Trogestad L., Magnus P., Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., 2011, vol.25, No3, p. 329-342.
14. Valenzuela F.J., Perez-Sepulveda A., Torres M.J., Correa P. et al. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component // J. Pregnancy, 2012, Article ID 632732, 8 pages.

XÜLASƏ

Preeklampsiyalı hamilələrdə irsiyyət ağırlıq amili mümkün
proqnoz meyar kimi ola bilər

R.S.Hacıyeva, Z.F. Mahmudbəyova

Ə. Əliyev ad. Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun
Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Pre-eklampsiya (PE) ilə hamilə qadınların irsiyyət təhlili məqsədilə hamiləliyin 24-28 həftəsində olan 110 hamilə qadın müayinə edilmişdir. Hamilələr 2 qrupa bölünmüşdür: əsas qrup – 90 PE ilə hamilə, nəzarət qrup – ağırlaşmamış hamiləliyi olan 20 qadın. Əsas qrupda nəzarət qrupla müqayisədə irsiyyət ağırlığı düzüst tezliklə aşkar olunmuşdur – 82,2% (n=74) və 20,0% (n=4) (4,1 dəfə çox, $p<0,01$). PE-lı hamilələrin 40-50 yaşına qədər olan qohumlarda ölüm halları 10,0% təşkil etmişdir, belə ki, insult həm 1-ci, həm də 2-ci qohumluq həttləri qohumlarda rast gəlmişdir. PE ilə hamilələrdə 1-ci qohumluq hətti qohumlarda xroniki AH və insult 5,5 dəfə ($p<0,001$), miokard infarktı və şəkərli diabet – 3,1 dəfə ($p<0,05$) düzüstlü tezliklə rast gəlmişdir. Əsas qrup hamilələrin analarında PE 32,2% (n=29), nəzarət qrupda isə 5,0% (n=1) hallarda rast gəlmişdir ki, bu da 6,4 dəfə çox ($p<0,001$) olmuşdur; xronik AH – 77,8% (n=70) və 15,0% (n=3) hallarda müvafiq rast gəlmişdir, fərq 5,2 dəfə ($p<0,001$); insult – 22,2% (n=20) və 5,0% (n=1), statistik fərq 4,4 dəfə ($p<0,01$) çox olmuşdur; şəkərli diabet uyğun olaraq 12,2% (n=11) hallarda ($p<0,01$) və miokard infarktı 5,6% (n=1) hallarda, nəzarət qrupda isə bu patologiyalar rast gəlməmişdir. Ata tərəfdən xronik AH, şəkərli diabet, infarkt miokard və insult nəzarət qrupla müqayisədə PE ilə hamilə qadınların atalarında əhəmiyyətli dərəcədə daha çox rast gəlmişdir. Xroniki AH, insult və şəkərli diabet PE ilə hamilələrin atalarında müvafiq olaraq 5,5%, 11,1% və 15,6% hallarda aşkar edilmişdir. Əsas qrup hamilələrin artalarında nəzarət qrupla müqayisədə miokard infarktı 2,0 dəfə çox olmuşdur (10,0%, $p<0,05$). Əldə edilmiş nəticələri nəzarət alaraq PE ilə hamilələrin irsiyyət ağırlığının öyrənilməsi vacib hesab etmək olar.

Açar sözlər: hamiləlik, pre-eklampsiya, irsiyyət, qohumluq, anamnez, somatik, ginekoloji xəstəliklər.

SUMMARY

Factor hereditary burden in pregnant women with pre-eclampsia as a possible prognostic criteria

R.S. Hacıyeva, Z.F. Mahmudbekova

**Azerbaijan State Doctors Improvement Institute after A. Aliyev,
Department of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan**

In order to analyze the heredity of pregnant women with pre-eclampsia (PE) examined 110 pregnant women in gestational age 24-28 weeks. Pregnant women were divided into 2 groups: main group – 90 pregnant women with PE, the control group – 20 pregnant women without complications of pregnancy. Significant frequent occurrence of family history in the study group compared with the control – 82,2% (n = 74) and 20,0% (n = 4) (in 4.1 times, $p<0.01$). Cases of deaths from relatives of pregnant women with PE aged 40-50 years accounted for 10.0%, and stroke met with relatives 1 and 2 lines of kinship. Relatives 1 pregnant kinship line with PE were significantly more frequent chronic hypertension and stroke – by 5.5 times ($p<0.001$), myocardial infarction, and diabetes – 3.1 times ($p<0.05$). In pregnant mothers basic group PE occurred in 32.2% of cases (n = 29) versus 5.0% (n=1) in the control group, which was statistically significantly (6.4-fold, $p<0.001$); Chronic hypertension – in 77.8% of cases (n=70) versus 15.0% (n=3), the difference was 5.2 times ($p<0.001$); stroke – in 22,2% (n=20) cases, against 5,0% (n=1) in the control group, a statistical difference was 4.4 – fold ($p<0.01$); diabetes – in 12,2% (n=11) of cases ($p<0.01$); myocardial infarction – in 5,6% (n=5) cases in the control group mothers did not meet this pathology. Paternal chronic hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, and stroke was significantly more common in pregnant women with PE fathers compared with the control group. Chronic

hypertension, stroke, and diabetes occurred only in patients with PE fathers 5.5%, 11.1% and 15.6%, respectively. Myocardial infarction fathers pregnant core group compared with the control group met in 2.0 times more likely (10.0% vs. 5.0%, $p<0.05$). Taking into account the results of studying heredity 1 kinship lines in patients with PE, it is possible to ascertain the importance of the analysis in the planning of pregnancy and in the first two trimesters of pregnancy.

Key words: pregnancy, preeclampsia, heredity, kinship, history, somatic, gynecological diseases.

Redaksiyaya daxil olub: 08.11.2016

Çapa tövsiyə olunub: 23.11.2016

Rəyçi: