

Ключевые слова: пузырный занос, эпидемиология, факторы риска.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС: ФАКТОРЫ РИСКА

Резюме. Рассматриваются данные о заболеваемости пузырным заносом (ПЗ), обсуждаются методологические трудности объективного учета уровня заболеваемости. В большинстве стран мира заболеваемость ПЗ составляет от 0,5 до 1,0 случая на 1000 беременностей. Доказанными факторами риска развития ПЗ являются возраст матери и наличие ПЗ в анамнезе. Обсуждается роль других предполагаемых факторов риска: возраста отца, группы крови, наследственности, контрацепции, акушерского анамнеза, особенностей питания, курения, влияния факторов окружающей среды.

Пузырный занос (ПЗ) — доброкачественная опухоль, характеризующаяся нарушением роста и дифференцировки трофобласта. Пристальное внимание онкологов к проблеме ПЗ обусловлено тем, что эта опухоль может метастазировать и в 1000 раз повышает риск развития хориокарциномы.

Географическое распространение. Утвердилось мнение, что ПЗ (пузырная беременность), как и другие опухоли трофобласта, — редкое заболевание, возникающее преимущественно у жителей Юго-Восточной Азии, и для Украины эта проблема не столь актуальна. Однако объективно оценить заболеваемость ПЗ сегодня не представляется возможным. В одних сообщениях заболеваемость определяют по отношению количества случаев ПЗ к тысяче беременностей, а в других — к тысяче родов (см. таблицу). Теоретически более полным и точным является учет количества родов, однако использование этого показателя приводит к завышению уровня заболеваемости ПЗ, так как искажается количеством медицинских аборт. Недостаточно корректным является даже сравнение данных о заболеваемости ПЗ, приводимых разными авторами, использовавшими этот показатель, так как количество медицинских аборт не учитывалось и могло быть различным в этих исследованиях. Поскольку ПЗ — патологическая беременность, то более обоснованным, с нашей точки зрения, является подсчет количества случаев ПЗ на 1000 беременностей в данной популяции.

Результаты анализа имеющихся данных свидетельствуют, что в большинстве стран заболеваемость ПЗ колеблется от 0,5 до 1,0 случая на 1000 беременностей: 0,25 ÷ 0,5 — в Украине, Парагвае и Нидерландах; 2,0 ÷ 4,0 — в Японии, Турции и Парагвае, наиболее высокая (12,9 ПЗ на 1000 беременностей) — в Индонезии (см. таблицу). Однако, поскольку сведения о заболеваемости ПЗ в мире достаточно скудны (всего эпидемиологическими исследованиями в разные годы было охвачено 40,3% женщин планеты) сегодня невозможно объективно оценить географическое распространение данной патоло-

гии. Другие авторы [5, 24, 25, 42, 46] отмечают возможные этнические различия заболеваемости ПЗ, однако пока неизвестно, чем они обусловлены — генетическими особенностями или факторами культуры и быта. Этиология ПЗ все еще окончательно не установлена, однако постепенно накапливаются сведения о факторах риска (ФР) этого заболевания.

Возраст матери — известный ФР развития ПЗ. Риск развития этой патологии ниже у женщин в возрасте от 20 до 35 лет и выше, если беременность наступила в возрасте от 15 до 20 лет [20, 46]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о повышении риска развития ПЗ у женщин в возрасте старше 35 лет [20], уровня заболеваемости в 5 раз и более — старше 40 лет [3, 20, 25], в 100–300 раз — старше 50 лет [26]. Данные некоторых исследователей свидетельствуют о менее высоком риске (в 1,5–2 раза) среди подростков [3, 20, 25].

Наличие ПЗ в анамнезе также является ФР развития следующей пузырной беременности (относительный риск в 20–40 раз выше, чем в популяции в целом) [6]. Риск еще более повышается, если у женщины в анамнезе более одного ПЗ: при одном ПЗ частота его повторного развития составляет 1 на 76 беременностей, тогда как после двух ПЗ — 1 на 6,5 [3]. Возраст матери и наличие ПЗ в анамнезе — доказанные ФР.

Данные о значении **возраста отца** в развитии пузырной патологии противоречивы. F. Parazzini и соавторы [35] отмечают повышение риска ПЗ у женщин, возраст мужей которых 45 лет и более. Другие исследователи не нашли подтверждения такой зависимости [7, 25]. При исследовании сочетанного эффекта возраста отца и матери установлено, что риск развития ПЗ возрастает при более старшем возрасте родителей [19].

Группа крови матери и отца — известный ФР развития хориокарциномы. Доказательства роли этого фактора при развитии ПЗ пока недостаточны. F. Parazzini и соавторы [32] полагают, что у женщин с А(II) группой крови относительный риск развития ПЗ выше, чем у женщин с другими группами

крови, однако данные других исследователей [4, 30] не подтверждают такой зависимости. Нет данных о потенциальной роли материнских и отцовских HLA-антигенов в развитии ПЗ или связи этого заболевания с гистосовместимостью между больными и их партнерами [48].

Полный ПЗ в большей степени, чем физиологическая беременность, является аллотрансплантатом за счет генетического материала отца, поэтому логично было бы предположить влияние **наследственного фактора** на заболеваемость ПЗ. Так, Р.М. Martin [24] считает, что изолированность поселений на Аляске может быть причиной высокого уровня заболеваемости ПЗ среди эскимосок. Доказательства предположения наследования ПЗ содержатся еще в нескольких публикациях [2, 21, 33]. Вместе с тем, результаты последней работы Y.B. Moglabeu и соавторов [28] свидетельствуют о спорадическом характере всех ПЗ, кроме исключительно редких наследственных случаев, обусловленных дефектом материнского гена на хромосоме 19q13.3–13.4.

В многочисленных исследованиях рассматривается роль следующих факторов **акушерского анамнеза**: наличие и количество беременностей, самопроизвольный аборт, медицинский аборт, возраст женщины при первой беременности, время наступления менархе, регулярность овариально-менструального цикла, бесплодие. Часть исследователей [7, 30] риск развития ПЗ связывают только с одним из перечисленных факторов — первобеременностью (у нерожавших женщин риск развития ПЗ на 70% выше). В то же время другие исследователи [20, 25] такой зависимости не установили. В исследовании, проведенном в Северной Италии [36], установлено, что относительный риск развития ПЗ у женщин одного и того же возраста с одной или более доношенными беременностями в анамнезе одинаковый — в среднем 0,6 (у 95% обследованных — 0,4–0,9). Частота развития ПЗ снижалась с увеличением количества родов. G. Olesnicku и соавторы [30] сообщили о повышении риска заболеваемости ПЗ среди женщин, забеременевших в результате искусственного оплодотворения донорской спермой. Авторы предлагают два возможных объяснения полученных данных: а) сперматозоиды могут повреждаться при замораживании и оттаивании; б) женщины, прибегающие к искусственному оплодотворению, чаще являются первобеременными и, следовательно, имеют более высокий риск развития ПЗ независимо от способа оплодотворения.

Данные о роли **контрацепции** как возможного ФР возникновения ПЗ противоречивы. Результаты исследований R.S. Berkowitz [5] и С.Л. La Vecchia [20] свидетельствуют о наличии статистически достоверной связи между использованием внутриматочных спиралей и развитием ПЗ, в других исследованиях [7] такая связь не установлена. С.Л. La Vecchia и соавторы предполагают, что такая связь может быть обусловлена возникновением эндометрита вслед-

ствие использования внутриматочных спиралей [20]. Контрольное исследование с большой выборкой, проведенное в Китае, свидетельствует о повышении риска развития ПЗ при использовании оральных контрацептивов: относительный риск заболевания при их использовании в течение 4 лет и более составил 2,6, установлена достоверная тенденция к повышению риска с удлинением периода применения контрацептивов [7]. О повышении риска развития ПЗ у женщин, применявших оральные контрацептивы, свидетельствуют и результаты контрольного исследования, проведенного в США, однако это повышение статистически не достоверно, кроме того, не указана длительность использования средств контрацепции [5]. Другие исследователи [20, 30] не выявили связи между использованием контрацептивов и развитием ПЗ.

Однозначного мнения о роли **питания** как ФР развития ПЗ пока нет. Высказывалась гипотеза о том, что у женщин, в рационе которых недостаточное количество жиров животного происхождения, риск развития ПЗ выше. Однако эта гипотеза не объясняет высокого уровня заболеваемости среди коренных жительниц Аляски [24] и Малайзии [22], пища которых богата животными жирами. В исследованиях, проведенных на Гавайях [27] и в Китае [7], не установлено более высокой заболеваемости сре-

Таблица

Заболеваемость ПЗ

Страна	Год публикации	Заболеваемость	
		на 1000 родов	на 1000 беременностей
Азия			
Япония [43]	1987	3,27	2,1
Китай [42]	1987	—	0,81
Индонезия [12]	1984	—	12,9
Малайзия [41]	1995	2,8	—
Иран [18]	1978	—	3,18
Турция [29]	1996	24,8	1,84
Пакистан [44]	1998	—	3,89
Сингапур [45]	1988	1,2	—
Вьетнам [9]	1985	0,64	—
Объединенные Арабские Эмираты [15]	1988	2,02	—
Африка			
Нигерия [11]	1989	0,82	—
Северная Америка			
Аляска (только туземцы [38])	1978	3,87	—
США [28]	1999	—	0,67
Гавайи (белые и гавайцы) [25]	1984	—	0,77
Гавайи (азиаты и филиппинцы) [25]	1984	—	1,75
Канада [49]	1981	—	0,83
Латинская Америка			
Мексика [23]	1969	1,97	1,63
Парагвай [40]	1990	—	0,26
Европа			
Швеция [39]	1970	0,71	0,64
Швеция [13]	1992	1,46	0,91
Англия+Уэльс [3]	1986	1,54	—
Испания [16]	1980	—	0,82
Италия [26]	1985	1,18	0,62
Нидерланды [14]	1983	0,63	0,44
Украина [1]	1999	—	0,2–0,5
Океания			
Австралия [30]	1985	0,74	0,57
Новая Зеландия [10]	1989	—	0,67
Западное Самоа [31]	1989	—	0,90

ди малоимущих женщин, у которых можно предположить влияние фактора недоодеяния. В Сингапуре [46] и Саудовской Аравии [8] не отмечено снижения заболеваемости в период значительного улучшения социально-экономического уровня жизни населения, в то время как в Тайване в аналогичный период зафиксировано снижение заболеваемости [17]. Особый интерес представляют результаты исследований, проведенных в Италии [34] и США [5], о роли недостаточности бета-каротина в этиологии ПЗ. В обоих исследованиях установлено, что больные с пузырной беременностью потребляли меньше пищи, богатой бета-каротином; а также выявлена обратная зависимость между возникновением ПЗ и наличием в рационе жиров животного происхождения. В отличие от этих данных, исследователями из Китая [7] не установлена связь между потреблением пищи, богатой витамином А, животными жирами, или пищевых продуктов других групп и возникновением ПЗ.

Курение является ФР развития многих злокачественных опухолей. Относительный риск развития ПЗ среди курящих женщин в среднем в 2 раза выше, чем среди некурящих, и возрастает в еще большей мере у тех, кто курит в течение длительного периода [20]. В то же время в других исследованиях [5, 7] не установлена связь между курением и развитием ПЗ.

В двух исследованиях, проведенных в южной части Вьетнама, зарегистрирована высокая зависимость между развитием ПЗ и проживанием в районах сильно или умеренно загрязненных гербицидом «айджент орандж» и/или его производным 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксином (в одном исследовании относительный риск составил 12 [37], в другом — 13 [9]).

Данные экологического исследования японских ученых свидетельствуют о возможности влияния **ионизирующего излучения** на возникновение ПЗ [47]. Средняя эквивалентная доза ионизирующего излучения, пришедшаяся на гонады у женщин в 11 префектурах Японии с 1974 по 1976 г., достоверно коррелировала с частотой и злокачественностью течения ПЗ.

Таким образом, в последние годы знания об эпидемиологии и факторах риска ПЗ значительно расширились. Однако не решен ряд важных вопросов, в первую очередь: эпидемиологические характеристики частичного и полного ПЗ; характеристики больных с пузырной патологией, у которых есть риск развития персистирующей трофобластической болезни, для отбора нуждающихся в химиотерапии; влияние генетических факторов, национальных традиций и факторов окружающей среды на заболеваемость ПЗ.

В Украине связь ПЗ с первой беременностью установлена у 33% пациенток, т.е. ПЗ развивается у женщин фертильного возраста, имеющих наиболее высокую социальную и трудовую активность. Таким образом, несмотря на относительную редкость этого заболевания решение перечисленных вопросов актуально и для нашего государства.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гриневич ЮА, Югринова ЛГ.** Гестационная трофобластическая болезнь. Киев, 1999. 186 с.
2. **Ambiani LM, Vaidya RA, Rao CS, et al.** Familial occurrence of trophoblastic disease. Report of recurrent molar pregnancies in sisters in three families. *Clin Genet* 1980; **18**: 27–9.
3. **Bagshawe KD, Dent J, Webb J.** Hydatidiform mole in England and Wales 1973–1983. *Lancet* 1986; **2**: 673–6.
4. **Bagshawe KD, Rawlings G, Pike MC, et al.** The ABO groups in trophoblastic neoplasia. *Lancet* 1971; **1**: 553–7.
5. **Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, et al.** Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **152**: 1016–8.
6. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Annu* 1981; **11**: 391–413.
7. **Brinton LA, Wu BZ, Wang W, et al.** Gestational trophoblastic disease: A case-control study from People's Republic of China. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 121–4.
8. **Chattopadhyay SK, Sengupta BS, Al-Ghreibil M, et al.** Epidemiologic study of gestational trophoblastic diseases in Saudi Arabia. *Surg. Gynecol Obstet* 1988; **167**: 393–5.
9. **Constable JD, Hahch MC.** Reproductive effects of herbicide exposure in Vietnam: Recent studies by the Vietnamese and Others. *Teratogen Carcinog Mutagen* 1985; **5**: 231–3.
10. **Duff GB.** Gestational trophoblastic disease in New Zealand, 1980–1986. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1989; **29**: 139–44.
11. **Egwuatu VE, Ozumba BC.** Observations on molar pregnancy in Enugu, Nigeria. *Int J Gynecol Obstet* 1989; **29**: 219–25.
12. **Farid Aziz N, Kampono N, Moegmi EM, et al.** Epidemiology of the gestational trophoblastic neoplasma at the Dr. Cipto Mangunleusumo Hospital, Jakarta. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol 176: Human Neoplasms 1984; 166–8.
13. **Flam F, Lundstrom-Lindstedt V, Rutqvist LE.** Incidence of gestational trophoblastic disease in Stockholm County, 1975–1988. *Eur J Epidemiol* 1992; **8**: 173–6.
14. **Franke HR, Risse EKJ, Kenemans P, et al.** Epidemiologic features of hydatidiform mole in the Netherlands. *Obstet Gynecol* 1983; **62**: 613–6.
15. **Graham IH, Fajardo AM, Richards RL.** Epidemiological study of complete and partial hydatidiform mole in Abu Dhabi: influence age and ethnic group. *J Clin Pathol* 1990; **43**: 661–4.
16. **Gomez S, Navaro MM, Rozas AR.** Vesicular mole. *Ginecol Pract* 1980; **451**: 483–8.
17. **Hsu CT, Jong HL, Wang TT, et al.** Recent changes in the epidemiology of GTN in Taiwan, ROC: Preliminary report. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1988; **14**: 61–3.
18. **Javey H, Sajadi H.** Hydatidiform Mole in Southern Iran: A statistical survey of 113 cases. *Int J Gynaecol Obstet* 1978; **15**: 390–5.
19. **Kajii J, Ohama K.** Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; **268**: 633–4.
20. **La Vecchia CL, Franceschi S, Parazzini F, et al.** Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 457–61.
21. **La Vecchia C, Franceschi S, Fasoli M, Mangioni C.** Gestational trophoblastic neoplasms in homozygous twins. *Obstet Gynecol* 1982; **60**: 250–2.
22. **Llewellyn-Jones D.** Trophoblastic tumours: Geographical variations in incidence and possible aetiological factors. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1965; **72**: 242–4.
23. **Mac Gregor C, Ontiveros EC, Vergas EL.** Hydatidiform mole analysis of 145 patients. *Obstet Gynecol* 1969; **33**: 343–51.
24. **Martin PM.** High frequency of hydatidiform mole in native Alaskans. *Int J Obstet Gynecol* 1978; **15**: 395–7.
25. **Matsuura J, Chiu D, Jacobs PA, et al.** Complete hydatidiform mole in Hawaii: An epidemiological study. *Genet Epidemiol* 1984; **1**: 171–4.
26. **Mazzanti P, La Vecchia C, Parazzini F, Bolis G.** Frequency of hydatidiform mole in Lombardy, Northern Italy. *Gynecol Oncol* 1986; **24**: 337–42.

27. **McCorrison CC.** Racial incidence of hydatidiform mole: A study in a contained polyracial community. *Am J Obstet Gynecol* 1968; **101**: 377–80.
28. **Moglabey YB, Kircheisen R, Seoud M, et al.** Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Hum Mol Genet* 1999; **8**: 667–71.
29. **Mungan T, Kuscü E, Dabakoglu T, et al.** Hydatidiform mole: clinical analysis of 310 patients. *Int J Gynecol Obstet* 1996; **52** (3): 233–6.
30. **Olesniky G, Long AR, Quinn MA, et al.** Hydatidiform mole in Victoria: Aetiology and natural history. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1985; **25**: 1–3.
31. **Paksoy N, Reich B.** The occurrence of trophoblastic disease in Western Samoa. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1989; **29**: 162–4.
32. **Parazzini F, La Vecchia C, Franceshi S, et al.** ABO blood-groups and the risk of gestational trophoblastic disease. *Tumori* 1985; **71**: 123–6.
33. **Parazzini F, La Vecchia C, Franceshi S, Mangili G.** Familial trophoblastic disease: Case report *Am J Obstet Gynecol* 1984; **149**: 382–3.
34. **Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, et al.** Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; **158**: 93–5.
35. **Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S.** Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynecol* 1986; **93**: 582–5.
36. **Parazzini F, La Vecchia C, Pampallona S, Franceshi S.** Reproductive patterns and risk of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; **153**: 582–5.
37. **Phuong NTN, Thuy TT, Phuong PK.** An estimate of differences among women giving birth to deformed babies and among those with hydatidiform mole seen at the Ob-Gyn hospital of Ho Chi Minh in the South of Vietnam. *Chemosphere* 1989; **18**: 801–3.
38. **Poen HT, Djojopranoto M.** The possible etiologic factors of hydatidiform mole and choriocarcinoma: Preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1965; **92**: 510–3.
39. **Ringertz N.** Hydatidiform mole, invasive mole and choriocarcinoma in Sweden, 1958–1965. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; **49**: 195–203.
40. **Rolon PA, Hochsztajn B, Llamosas F.** Epidemiology of complete hydatidiform mole in Paraguay. *J Reprod Med* 1990; **35**: 15–1.
41. **Sivanesaratnam V.** Gestational trophoblastic disease in Malasia and the Pacific Basin. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1995; **7**: 179–84.
42. **Song H, Wu P.** Hydatidiform mole in China: A preliminary survey of incidence or more than three million women. *Bull WHO* 1987; **65**: 507–9.
43. **Takeuchi S.** Incidence of gestational trophoblastic disease by regional registration in Japan. *Hum Reprod* 1987; **2**: 729–33.
44. **Talati NJ.** The pattern of benign gestational trophoblastic disease in Karachi. *JPM J Pak Med Assoc* 1998; **48** (10): 296–300.
45. **Teoh ES.** Asian Approaches in the treatment of trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clinics North Am* 1988; **15**: 545–64.
46. **Teoh ES, Dawood MY, Ratnam SS.** Epidemiology of hydatidiform mole in Singapore. *Am J Obstet Gynecol* 1971; **110**: 415–20.
47. **Ujeno Y.** Epidemiological studies of human fetal development in areas with various doses of natural background radiation: II. Relationship between incidences of hydatidiform mole, malignant hydatidiform mole, and chorioepithelioma and gonad dose equivalent rate of natural background radiation. *Arch Environ Health* 1985; **40**: 181–3.
48. **Yamascita K, Ishikawa M, Shimizu M, Kurada M.** HLA antigens in husband-wife pairs with trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1981; **12**: 68–74.
49. **Yuen BH, Cannon W.** Molar pregnancy in British Columbia: Estimated incidence and post-evacuation regression patterns of the beta subunit of human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1981; **139**: 316–9.

HYDATIDIFORM MOLE: RISK FACTORS

N.P. Tsip

Summary. *Reports on the incidence of hydatidiform mole are reviewed. Methodological difficulties of objective registration of the incidence rate are discussed. In the most part of world, the incidence of hydatidiform mole is 0,5 to 1 per 1,000 pregnancies. Maternal age and history of hydatidiform mole have been proved as strong risk factors. The role of other etiologic factors, including paternal age, blood group, heredity, contraception, obstetrical history, diet, cigarette smoking and environmental toxins are discussed.*

Key Words: hydatidiform mole, epidemiology, risk factors

Адрес для переписки:

Цип Н.П.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение онкогинекологии
e-mail: ntsip@kimi.kiev.ua