

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-05>

## Беременность и перинатальные исходы у женщин с диагнозом «пузырный занос» в анамнезе

**М. Зильбер**, доктор медицинских наук, профессор,  
**О. Гребнева**, кандидат медицинских наук,  
**Х. Агаян**,  
**А. Волкова**, кандидат медицинских наук  
Уральский государственный медицинский университет  
E-mail: [aspirant-gkb24@mail.ru](mailto:aspirant-gkb24@mail.ru)

*Анализируются особенности течения беременности и перинатальные исходы у пациенток после перенесенного пузырного заноса. Противоречивость данных литературы отчасти может быть обусловлена разными критериями включения и неоднородностью рассматриваемых групп.*

**Ключевые слова:** акушерство и гинекология, онкология, пузырный занос, трофобластическая болезнь, перинатальные исходы, беременность.

**Для цитирования:** Зильбер М., Гребнева О., Агаян Х. и др. Беременность и перинатальные исходы у женщин с диагнозом «пузырный занос» в анамнезе // Врач. – 2018; 29 (8): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-05>

Пузырный занос входит в группу так называемых трофобластических заболеваний, представляющих собой генетически обусловленную неоплазию ткани плаценты. Несмотря на то, что случаи пузырного заноса описаны еще Гиппократом, причины развития этой патологии оставались неясными вплоть до последнего времени. На сегодняшний день известно, что возникновение пузырного заноса связано с геномным импринтингом [1]. В зависимости от способа его формирования, кариотип при пузырном заносе может варьировать. Цитогенетически более чем 90% случаев триплоидных вариантов (69XXX, 69XXY, 69XYU) соответствуют частичному пузырному заносу [2]. При полном пузырном заносе, как правило, имеется набор хромосом 46XX, сформированный в результате дублирования отцовского генома [3]. Доказано, что основная роль в регуляции функционирования импринтированных генов принадлежит эпигенетическим механизмам. В ряде зарубежных и отечественных публикаций показана роль экзогенных факторов в формировании геномного импринтинга, приводящего к плацентарным нарушениям, в том числе пузырному заносу [4, 5]. Обсуждается роль микронутриентного статуса матери [6, 7], возраста отца [8], группы крови [9], контрацепции [10], факторов окружающей среды [11], низкого

социально-экономического статуса [12]. Отмечено влияние на частоту формирования пузырного заноса спонтанных аборт [13], паритета [14]; доказано влияние алкоголя и табакокурения на развитие пузырного заноса [15].

Эта патология наиболее часто встречается среди опухолей трофобласта и регистрируется с частотой 1 на 591 беременность, варьирует от 0,01 до 3,6% в структуре онкогинекологических заболеваний [16, 17]. Эпидемиологическое исследование, проведенное китайскими учеными [18], демонстрирует учащение диагноза пузырного заноса в 2,1 раза; сегодня он встречается в 4,9% случаев беременности [18].

Возраст большинства женщин с указанным диагнозом составляет 20–32 лет, т.е. они находятся в активном репродуктивном периоде [13, 19].

Вместе с тем несмотря на накопленные сведения об этиологии заболевания, меры по профилактике пузырного заноса не разработаны. Это делает необходимым тщательный анализ клинико-анамнестической ситуации каждой пациентки, особенно на этапе прегравидарной подготовки, и обуславливает актуальность обзора исследований, посвященных особенностям течения беременности и перинатальным исходам у женщин с пузырным заносом в анамнезе.

Нами проанализированы данные литературы об особенностях течения беременности и перинатальных исходов у пациенток после перенесенного пузырного заноса. В обзор включены результаты 41 исследования из электронных баз данных eLIBRARY, PubMed и Scopus. Критериям поиска соответствовала 41 работа, проведенная по 2 направлениям: оценка риска рецидива заболевания у женщин с установленным диагнозом пузырного заноса и анализ перинатальных исходов последующей беременности у таких пациенток.

### РИСК РЕЦИДИВА ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

О рисках повторного развития пузырного заноса сообщается в 12 работах с участием более 5000 женщин. Самое масштабное исследование проведено N. Sebire и соавт. [20]. По данным авторов, вторичная заболеваемость пузырным заносом отмечалась у 48 (1,9%) из 2578 женщин, из них у 81% был подтвержден полный, у 19% – частичный пузырный занос. При дальнейшем наблюдении этих пациенток установлено, что риск рецидива после 2 случаев составлял 10%, вне зависимости от гистологического типа патологии. О 10-кратном увеличении риска после нескольких эпизодов доброкачественного варианта трофобластической болезни сообщает Е.В. Бахидзе [14].

Н. Matsui и соавт. [21] с целью определения рисков повторного развития пузырного заноса сравнили исходы последующих беременностей у 1052 женщин с учетом гистологического варианта заболевания. Полученный результат не противоречит приведенным данным: частота рецидива составила соответственно 1,3 и 1,5%

после полного и частичного пузырного заноса, являясь более высокой, чем в общей популяции.

Аналогичные сведения представлены в ряде публикаций. Согласно приведенным данным, этот показатель составляет 1–3% и многократно увеличивается при повторных случаях. Аналогичные сведения представлены в других исследованиях [22, 24]. Национальный институт рака в США отмечает увеличение риска рецидива пузырного заноса до 25% в случае указания в анамнезе на имевшееся ранее заболевание [25]. Австралийские авторы [26] приводят показатель 30%. Вместе с тем L. Kerkmeijer и соавт. [27] при проспективном наблюдении 355 пациенток за 10-летний период (1994–2004) сообщают о 0,4% риске повторного развития пузырного заноса, что не отличается от общепопуляционного показателя среди женщин, не сталкивавшихся с этой патологией ранее.

По мнению отечественных ученых, риск повторного пузырного заноса составляет 7,5%, причем указывается, что в ряде случаев это связано с феноменом персистенции трофобластической опухоли. В норме после вакуум-аспирации остаточная ткань трофобласта и персистирующие его клетки подвергаются самостоятельной редукции. Однако в ряде случаев пролиферативная активность элементов трофобласта сохраняется. По данным мировой литературы, персистирующие трофобластические опухоли развиваются в 4–10% случаев после эвакуации частичного пузырного заноса и в 15–20% — после полного пузырного заноса [12, 17].

Повышение риска рецидива пузырного заноса подтверждает значение эпигенетических факторов, вносящих вклад в патологический фенотип. Притом значительная часть работ указывает на важность материнского фактора. J.-J. Candelier и соавт. определили [28], что риск возникновения пузырного заноса не уменьшается при меняющихся половых партнерах. Это согласуется с исследованиями K. Kani и соавт. [29].

По данным K. Patil и соавт. [23], рост частоты рецидивов коррелирует с увеличением возраста матери. После неудачной попытки беременности женщины не сразу решаются на следующую, поэтому возраст пациенток с повторным пузырным заносом статистически достоверно выше, а возраст матери старше 35 лет — это доказанный фактор риска для трофобластической болезни. Согласно данным P. Savage [30], риск рецидива частичного пузырного заноса с возрастом женщины изменяется сравнительно мало, в то время как полного пузырного заноса — положительно коррелирует с его увеличением.

Есть сведения [31], что децидуальный эндометрит выступает в качестве одной из причин возникновения рецидива, приводящего, как предполагается, к перерождению ворсин хориона.

В то же время некоторыми зарубежными учеными детальное описана роль отцовского фактора в патоло-

гическом развитии плаценты, в том числе при трофобластической болезни, формирование которой связывается с конкретными мужскими генами, являющимися стимуляторами патологического роста и пролиферации трофобласта [5].

Анализ представленных исследований показывает, что вероятность развития пузырного заноса возрастает по мере увеличения частоты предшествующих случаев трофобластической болезни. Однако работ, посвященных эпигенетическим факторам, приводящим к рецидиву заболевания, крайне мало. В связи с этим представляется важным изучение клинико-анамнестического портрета пациенток с установленным диагнозом «пузырный занос».

### ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

В ряде исследований, посвященных оценке перинатальных исходов у пациенток после перенесенного пузырного заноса, отмечены сохраненная возможность деторождения и отсутствие повышения частоты аномальных беременностей [32, 33]. Однако многоцентровое исследование, проведенное E. Uberti в Бразилии [34], показало, что перенесенный пузырный занос не влияет на исход последующих беременностей только у пациенток до 20 лет. Результаты 9-летнего исследования в госпитале Чаринг-Кросс (Лондон), объединившего 5793 женщины с пузырным заносом в анамнезе [30], также свидетельствуют о негативном влиянии возраста матери на перинатальный исход после перенесенного пузырного заноса.

Одним из факторов, имеющих статистически достоверное влияние на перинатальные исходы у этих женщин, является не сам пузырный занос, а повторная вакуум-аспирация. При этом полученные результаты свидетельствуют об отсутствии существенного влияния на детородную функцию одной вакуум-аспирации, речь идет только о повторных внутриматочных манипуляциях [35]. Важную роль в развитии неблагоприятных перинатальных исходов у этой категории пациенток играет перенесенная химиотерапия. Среди негативных перинатальных исходов у женщин, перенесших пузырный занос, отмечена повышенная частота мертворождений [36].

В то же время Б.О. Толокнов и соавт. [37], проанализировав результаты лечения 1450 женщин с трофобластическими опухолями, отмечают отсутствие значимого повышения риска развития патологии плода и негативных исходов гестации при условии совместного наблюдения и ведения пациенток акушерами-гинекологами и онкологами.

I. Braga и соавт. [39] разделили пациенток после химиотерапии по поводу пузырного заноса(?) в зависимости от времени наступления следующей беременности. Риск потери беременности в сроке до 12 нед, согласно полученным результатам, возрастает в 11,6 раз у женщин с интервалом <6 мес. Более длительный перерыв

до последующего зачатия приводит к нормализации репродуктивной функции и делает показатели перинатальных исходов сопоставимыми с общепопуляционными.

Похожее исследование проводилось Н. Matsui [39], однако в выборку вошли пациентки без какой-либо терапии. Результаты свидетельствуют об отсутствии статистически достоверной разницы в исходах беременности вне зависимости от срока ее наступления. Работа [L. Horn [40], включившая 139 пациенток, демонстрирует увеличение частоты самопроизвольных выкидышей у 41,6% у женщин, перенесших доброкачественную трофобластическую болезнь в прошлом, независимо от гистологического типа пузырного заноса и получаемой терапии. Крупное общенациональное исследование под руководством U. Joneborg [41], включившее 5186 пациенток, показало увеличение риска преждевременных родов (отношение рисков – ОР=1,23; 95% доверительный интервал – ДИ 1,06–1,43) и мертворождений (ОР=1,81; 95% ДИ 1,11–2,96). Это согласуется с показателями, представленными онкологами Великобритании [20].

Таким образом, данные литературы в отношении течения беременности и перинатальных исходов у пациенток после перенесенного пузырного заноса довольно противоречивы. Отчасти это может быть обусловлено разными критериями включения и неоднородностью формируемых групп. Основное внимание в рассмотренных публикациях уделялось клинико-анамнестическим параметрам, но в них не отражены данные дополнительных методов исследования (например, инструментальных и лабораторных). В то же время эта информация могла бы помочь в дальнейшем разработать программу прегравидарной подготовки для пациенток, перенесших пузырный занос. Заслуживают внимания также особенности течения беременности по триместрам после перенесенной трофобластической болезни, однако данных по этому вопросу не обнаружено.

Недостаточная степень изученности течения беременности у женщин после пузырного заноса определяет актуальность проведения дальнейших изысканий, чтобы у практикующих врачей появилась возможность адекватной реабилитации и подготовки к последующей гестации данной категории пациенток.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Sebire N., May P., Kaur B. et al. Abnormal villous morphology mimicking a hydatidiform mole associated with paternal trisomy of chromosomes 3,7,8 and unipaternal disomy of chromosome // *Diagn. Pathol.* – 2016; 11: 20.
2. Абатуров А.Е. Влияние вредных привычек родителей на геномный импринтинг потомков // *Здоровье ребенка.* – 2016; 6 (74): 115–8.

3. Tempfer C., Horn L., Tempfer C. et al. Gestational and Non-gestational Trophoblastic Disease. Guidelines of the DGGG, OEGGG and SGGG // *Obstetrics Frauenheilkd.* – 2016; 76 (2): 134–44.
4. Лебедев И.Н., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Эпимутации импринтированных генов в геноме человека: классификация, причины возникновения, связь с наследственной патологией // *Генетика.* – 2008; 44: 1356–73.
5. Rahat B., Mahajan A., Bagga R., et al. Epigenetic modifications at DMRs of placental genes are subjected to variations in normal gestation, pathological conditions and folate supplementation // *Sci. Rep.* – 2017; 7: 407.
6. Кох Л.И. Пузырный занос. Врачебная тактика // *Сибирский онкол. журн.* – 2003; 3: 30–2.
7. Coullin P., Diatta A., Boufettal H. et al. The involvement of the trans-generational effect in the high incidence of the hydatidiform mole in Africa // *Placenta.* – 2015; 36: 48–51.
8. Messerli M., Lilienfeld A., Parmley T. et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985; 153: 294–300.
9. Цип Н.П. Пузырный занос: факторы риска // *Онкология.* – 2002; 1: 74–7.
10. Parazzini F., Cipriani S., Mangili G. et al. Oral contraceptives and risk of gestational trophoblastic disease // *Contraception.* – 2002; 65 (6): 425–7.
11. Толокнов Б.О., Махова Е.Е., Лактионов К.Т., и др. Иммуный статус у пациенток с трофобластической болезнью // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2009; 1–2: 63–7.
12. Мещерякова, Л.А., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. и др. Частичный пузырный занос и беременность. Мат-лы конф. «Актуальные вопросы женского здоровья», Москва, 28–29 октября 2014 г. / М., 2014; с. 23–4.
13. Kitange B., Matovelo D., Konje E. et al. Hydatidiform moles among patients with incomplete abortion in Mwanza City, North western Tanzania // *Afr. Health Sci.* – 2015; 15 (4): 1081–6.
14. Бахидзе Е.В. Эпидемиология трофобластической болезни. Классификация и прогностические факторы. Принципы диагностики // *Практ. онкология.* – 2008; 9 (3): 137–44.
15. Влияние вредных привычек родителей на геномный импринтинг потомков // *Здоровье ребенка.* – 2016; 6 (74): 115–8.
16. Алишева Б.Н., Атыканов А.О. Структурно-функциональное состояние клеточных мембран при трофобластической болезни у женщин репродуктивного возраста // *Вестн. Кыргызского-Российского славянского университета.* – 2010; 10 (7): 121–5.
17. Быстрицкая Д.А., Тихоновская М.Н., Мещерякова Л.А. и др. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации (часть I) // *Рос. онкол. журн.* – 2014; 1: 54–6.
18. Li X., Du D., Chen S. et al. Trends in ectopic pregnancy, hydatidiform mole and miscarriage in the largest obstetrics and gynaecology hospital in China from 2003 to 2013 // *Reprod. Health.* – 2016; 13 (1): 58.
19. Tse K., Ngan H. Gestational trophoblastic disease // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2012; 26 (3): 357–70.
20. Sebire N., Sebire N., Fisher R. et al. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy // *BJOG.* – 2003; 110: 22–6.
21. Matsui H., Iitsuka Y., Suzuka K. et al. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole // *Hum. Reprod.* – 2001; 16 (6): 1274–7.
22. Eagles N., Sebire N., Short D. et al. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles // *Hum. Reprod.* – 2015; 30 (9): 2055–63.
23. Patil Sh., Narshetty J., Singh G. et al. Recurrent hydatiform mole: a rare case report // *Intern. J. Reprod., Contracept., Obstet. Gynecol.* – 2013; 2 (3): 433–6.
24. Ngan H., Kohorn E., Cole L. et al. Trophoblastic disease // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012; 119 (2): 130–6.
25. Gestational Trophoblastic Disease Treatment (PDQ®)–Health Professional Version National Cancer Institute in USA. [электронный ресурс]: <https://www.cancer.gov/types/gestational-trophoblastic/patient/gtd-treatment-pdq>
26. Gestational trophoblastic disease. [электронный ресурс]: [http://www.slhd.nsw.gov.au/services/sgog/GTD\\_Guide.html](http://www.slhd.nsw.gov.au/services/sgog/GTD_Guide.html)
27. Kerkmeijer L., Wielsma S., Massuger L. et al. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands // *Gynecol. Oncol.* – 2007; 106: 142–6.

28. Candelier J.-J. The hydatidiform mole // Cell MIGR AZ. – 2016; 10 (1–2): 226–35.
29. Kani K., Lee J., Dighe M. et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease // Curr. Probl. Diagn. Radiol. – 2012; 41 (1): 1–10.
30. Savage P., Sita-Lumsden A., Dickson S. et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome // J. Obstet. Gynaecol. – 2013; 33 (4): 406–11.
31. Толокнов Б.О., Мартышина Я.А., Махова Е.Е. и др. Трофобластическая болезнь и беременность // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009; 20 (2): 90–3.
32. Garrett L., Garner E., Feltmate C. et al. Subsequent pregnancy outcome in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia // J. Reprod. Med. – 2008; 53: 481–6.
33. Stevens F., Katzorke N., Tempfer C. et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015 // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015; 75 (10): 1043–50.
34. Uberti E., Fajardo C., Ferreira S. et al. Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy // Gynecol. Oncol. – 2009; 115 (3): 476–81.
35. Tse K., Ngan H. Gestational trophoblastic disease // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012; 26 (3): 357–70.
36. Gadducci I., Lanfredini N., Cosio S. Reproductive outcomes after hydatiform moles and gestational trophoblast neoplasia // Gynecol. Endocrinol. – 2015; 31 (9): 673–8.
37. Маркина И.В., Махова Е.Е., Толокнов Б.О. и др. Особенности ведения пациенток, перенесших пузырный занос. Мат-лы XXIV Междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» / М., 2011; с. 228–9.
38. Braga I., Maesta I., Michelin O. et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women // Gynecol. Oncol. – 2009; 112 (3): 568–71.
39. Matsui H., Iitsuka Y., Suzuka K. et al. Subsequent pregnancy outcome in patients with spontaneous resolution of HCG after evacuation of hydatidiform mole: comparison between complete and partial mole // Hum. Reprod. – 2001; 16 (6): 1274–7.
40. Horn L., Kowalzik J., Bilek K. et al. Clinicopathological characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatidiform mole // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006; 128 (1–2): 10–4.
41. Joneborg U., Eloranta S., Johansson A. et al. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014; 211 (6): 681–3.

#### **PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN DIAGNOSED WITH HYDATIDIFORM MOLE IN A HISTORY**

*Professor M. Zilber, MD; O. Grebneva, Candidate of Medical Sciences; Kh. Agayan; A. Volkova, Candidate of Medical Sciences  
Ural State Medical University*

*The paper analyzes the features of the course of pregnancy, as well as perinatal outcomes in patients after hydatidiform mole. The inconsistency of the data available in the literature may be partly due to different inclusion criteria and to the heterogeneity of the groups under consideration.*

**Key words:** *obstetrics and gynecology, oncology, hydatidiform mole, trophoblastic disease, perinatal outcomes, pregnancy.*

**For citation:** *Zilber M., Grebneva O., Agayan Kh. et al. Pregnancy and perinatal outcomes in women diagnosed with hydatidiform mole in a history // Vrach. – 2018; 29 (8): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-05>*