Национальный институт рака, Киев

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В УКРАИНЕ

Н.П. Цип, Л.И. Воробьева

Адрес:
Цип Наталия Павловна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/34
Национальный институт рака
Тел.: 259-01-73
E-mail: ntsip@mail.ru

Проведен анализ заболеваемости пузырным заносом на разных административных территориях Украины. Рассмотрены сообщения о заболеваемости пузырным заносом в мире, обсуждаются методологические трудности объективного учета уровня заболеваемости. Заболеваемость в Украине — 0,34 на 1000 беременностей (варьирует от 0 до 0,98).

Ключевые слова: *пузырный занос, эпидемиология.*

Пузырный занос (ПЗ) — это доброкачественная опухоль, являющаяся результатом патологического оплодотворения. Еще в IV веке до н.э. пузырную беременность описывал Гиппократ, называя ее водянкой матки. Впервые термины «пузырный» и «занос» использовал William Smellie в 1700 г. В начале XIX века Velpeau и Boivin определили ПЗ как пузырьковое расширение хориальных ворсин. В 1895 г. Felix Marchand описал пролиферацию синцития и цитотрофобласта при пузырной беременности и показал, что ПЗ, а реже физиологическая беременность или аборт предшествуют развитию хориокарциномы — злокачественной трофобластической опухоли.

В отечественной литературе («Учебник акушерства» Э. Биддера 1898 года) ПЗ называли «пузырчатым заносом» и определяли как «неправильное развитие яйца».

К опухолевым заболеваниям ПЗ был отнесен лишь в 1947 г. на основании результатов 200 наблюдений A. Hertig и W. Sheldon [9].

В настоящее время выделяют две формы ПЗ — полный и частичный ПЗ. Патогенетически это две различные нозологии, которые тем не менее рассматриваются сегодня как единое целое, так как характеризуются похожей клинической симптоматикой.

Пристальное внимание онкогинекологов к этой доброкачественной патологии обусловлено тем, что у женщин с ПЗ в анамнезе риск развития одной из наиболее злокачественных опухолей женской половой сферы — хориокарциномы составляет 1,3% по сравнению с 0,005% у женщин без ПЗ [7], что в 1000 раз выше, чем после любой другой беременности [5].

Кроме того, ПЗ в анамнезе предрасполагает к повторному развитию данного заболевания. Риск повторного ПЗ после одного случая составляет около 1%, или в 10–20 раз выше риска, характерного для общей популяции [5]. Риск повышается еще больше, если у женщины было более одного эпизода данного заболевания. Риск второго ПЗ после первого случая заболевания составляет 1 на 76 беременностей, при наличии в анамнезе двух ПЗ — 1:6,5 [9].

ПЗ носит спорадический характер, однако описаны случаи семейного полного ПЗ, развивающиеся при слиянии нормальных материнской и отцовской гамет, ассоциированных с ранее неизвестным видом миссенс-мутаций гена *NLRP7*, локализованного в хромосоме 19q [5].

Попытка охарактеризовать заболеваемость и этиологические факторы, способствующие развитию ПЗ, сопряжена с определенными трудностями. Проблема накопления достоверных эпидемиологических данных может быть связана с рядом факторов, таких как отсутствие согласованности в описании клинических случаев, неадекватная характеристика категорий населения, находящихся в группе риска, недостаточное количество качественно отобранных контрольных групп, сравнение с которыми позволяет оценить возможные факторы риска, редкая встречаемость данного заболевания. Однако наибольшая проблема всех европейских стран, в том числе и Украины, — отсутствие централизованных баз данных.

Сегодня в Европе — более 500 млн жителей, и ежегодно рождается 5,4 млн детей. Трофобластическая болезнь беременности (ТББ) наблюдается в 5400 случаев на 10 800 беременностей. 540–1080 из этих случаев — злокачественные трофобластические опухоли, а 5-летняя выживаемость больных составляет 93%. Однако 40–80 больных в Европе ежегодно умирают от ТББ, так как диагностика и первичное лечение ошибочны в 13% случаев [10].

Цель настоящей работы — изучить заболеваемость ПЗ в Украине и сравнить полученные показатели с данными других стран.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели Центром медицинской статистики МЗ Украины была собрана информация из регионов о количестве случаев ПЗ в на-

шей стране в 2009 г. Для подсчета количества случаев ПЗ на 1000 беременностей в Украине и областях страны использована информация, представленная в статистически-аналитическом справочнике Центра медицинской статистики. При составлении справочника использованы данные государственных отчетов учреждений здравоохранения, находящихся в сфере управления Министерства здравоохранения Украины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины, в 2009 г. был зарегистрирован 231 случай ПЗ, что составляет 0,19 случаев на 10 000 женщин фертильного возраста (табл. 1). Большинство заболевших (68,4%) — городские жители.

Наибольшее количество случаев (n=19; 0,71 на 10 000 женщин фертильного возраста) зарегистрировано в Волынской области. Абсолютное количество случаев заболевания в Донецкой и Житомирской областях одинаково (n=18). Вместе с тем в Донецкой области этот показатель составляет 0,16 на 10 000, а в Житомирской — 0,56 на 10 000 женщин фертильного возраста.

Возраст матери хорошо известный фактор риска развития ПЗ. Этот риск ниже у женщин в возрасте от 20 до 35 лет и выше, если беременность наступила в возрасте от 15 до 20 лет [3]. Как видно из табл. 1, в возрастной группе от 15 до 20 лет опухоль диагностирована у 38 (16,5%) женщин. Из них в 9 случаях (23,7%) в возрасте 15–17 лет и в 29 (76,3%) — 18–19 лет.

Так как ПЗ — патологическая беременность, в большинстве исследований подсчет количество случаев ПЗ приводится на 1000 беременностей. По данным Центра статистики МЗ Украины, в 2009 г. в нашей стране было зарегистрировано 686 172 беременности (505 108 родов и 181 064 абортов) (табл. 2, 3). Таким образом, заболеваемость ПЗ в Украине в 2009 г. составила 0,34 на 1000 беременностей. Эти результаты согласуются с данными наиболее значимых исследований по эпидемиологии ПЗ: в большинстве стран мира частота ПЗ составляет менее 1 случая на 1000 беременностей [1, 2, 9].

Вместе с тем анализ уровня заболеваемости ПЗ по областям свидетельствует о значительных колебаниях показателя на различных административных территориях страны — от 0 до 0,98 на 1000 беременностей. Наиболее низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в Харьковской (0), Ровенской (0), Николаевской (0,05), Киевской (0,07) областях и АР Крым (0,03) (табл. 4). Тогда как в Волынской (0,98), Сумской (0,95) областях уровень заболеваемости почти в 3 раза выше показателей по Украине и самый высокий в Европе (табл. 5, 6).

Таблица 1. Заболеваемость ПЗ в Украине в 2009 году: распределение по возрастным группам

Административные территории	Всего	На 1000 женщин фертильного возраста	15–17 лет	18–19 лет	20–34 года	Сельские жители
Украина	**231**	**0,19**	**9**	**29**	**164**	**73**
АР Крым	**1**	0,02	-	-	-	**1**
Винницкая	**14**	0,34	-	-	12	**6**
Волынская	**19**	0,71	-	1	15	**3**
Днепропетровская	**14**	0,16	2	2	10	**1**
Донецкая	**18**	0,16	1	2	15	**-**
Житомирская	**18**	0,56	-	4	13	**9**
Закарпатская	**9**	0,27	-	1	5	**4**
Запорожская	**5**	0,11	-	-	-	**-**
Ивано-Франковская	**14**	0,39	-	-	12	**9**
Киевская	**2**	0,04	-	-	2	**-**
Кировоградская	**5**	0,19	-	-	5	**-**
Луганская	**7**	0,12	-	-	7	**-**
Львовская	**13**	0,20	-	3	8	**5**
Николаевская	**1**	0,03	-	-	1	**1**
Одесская	**13**	0,21	2	4	7	**6**
Полтавская	**17**	0,44	1	3	10	**6**
Ровенская	**-**	-	-	-	-	**-**
Сумская	**12**	0,40	1	3	8	**1**
Тернопольская	**9**	0,32	1	2	6	**7**
Харьковская	**-**	-	-	-	-	**-**
Херсонская	**4**	0,14	-	1	3	**3**
Хмельницкая	**6**	0,18	-	1	5	**2**
Черкасская	**9**	0,27	-	1	7	**1**
Черновицкая	**3**	0,13	-	-	3	**2**
Черниговская	**8**	0,30	1	1	3	**6**
г. Киев	**7**	0,09	-	-	4	**-**
г. Севастополь	**3**	0,31	-	-	3	**-**

Таблица 2. Частота абортов в учреждениях здравоохранения, находящихся в сфере управления МЗ Украины (2009 г.)

Административные территории	Абсолютное число	На 1000 женщин фертильного возраста
Украина	**181064**	**15,14**
АР Крым	8985	17,45
Винницкая	7841	19,00
Волынская	3792	14,12
Днепропетровская	15567	17,54
Донецкая	20383	17,57
Житомирская	5401	16,75
Закарпатская	3495	10,58
Запорожская	6921	14,61
Ивано-Франковская	2781	7,73
Киевская	8817	19,79
Кировоградская	5332	20,79
Луганская	11416	18,99
Львовская	7070	10,69
Николаевская	5370	17,14
Одесская	10648	17,10
Полтавская	7072	18,43
Ровенская	2306	7,72
Сумская	2422	8,03
Тернопольская	2960	10,56
Харьковская	6761	9,22
Херсонская	5205	18,27
Хмельницкая	4020	12,07
Черкасская	3775	11,53
Черновицкая	3082	12,97
Черниговская	4761	17,84
г. Киев	12621	16,07
г. Севастополь	2260	23,30

Таблица 3. Частота родов в учреждениях здравоохранения, находящихся в сфере управления МЗ Украины (2009 г.)

Административные территории	Абсолютное число	На 1000 женщин фертильного возраста
Украина	**505108**	**42,23**
АР Крым	23614	45,86
Винницкая	17966	43,53
Волынская	15676	58,38
Днепропетровская	36434	41,06
Донецкая	43656	37,62
Житомирская	15416	47,80
Закарпатская	18112	54,82
Запорожская	18396	38,82
Ивано-Франковская	17356	48,26
Киевская	17903	40,18
Кировоградская	10514	40,99
Луганская	21471	35,71
Львовская	29378	44,42
Николаевская	13037	41,60
Одесская	28930	46,46
Полтавская	14771	38,50
Ровенская	17554	58,74
Сумская	10228	33,91
Тернопольская	12400	44,25
Харьковская	26185	35,70
Херсонская	12133	42,60
Хмельницкая	14556	43,72
Черкасская	12439	37,98
Черновицкая	10906	45,88
Черниговская	10330	38,71
г. Киев	31515	40,14
г. Севастополь	4232	43,63

Проблема особенно актуальна для Сумской области, так как это территория с высоким уровнем заболеваемости среди подростков (см. табл. 1). Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о достоверной зависимости между развитием полного ПЗ и подростковым возрастом женщины. Следует подчеркнуть, что полный ПЗ характеризуется менее благоприятным клиническим течением и инициирует развитие злокачественных трофобластических опухолей в 15–20% случаев [5, 8].

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости санитарно-просветительской работы среди подростков нашей страны, особенно в Сумской, Одесской, Днепропетровской, Житомирской, Полтавской областях. Данные о повышенном риске ПЗ у женщин моложе 20 лет [3]

Таблица 4. Заболеваемость ПЗ в Украине (2009 г.)

Административные территории	Всего	На 10 000 женщин фертильного возраста	Сельские жители	На 1000 беременностей
Украина	**231**	**0,19**	**73**	**0,34**
АР Крым	**1**	0,02	1	0,03
Винницкая	**14**	0,34	6	0,54
Волынская	**19**	0,71	3	0,98
Днепропетровская	**14**	0,16	1	0,27
Донецкая	**18**	0,16	-	0,28
Житомирская	**18**	0,56	9	0,86
Закарпатская	**9**	0,27	4	0,42
Запорожская	**5**	0,11	-	0,20
Ивано-Франковская	**14**	0,39	9	0,70
Киевская	**2**	0,04	-	0,07
Кировоградская	**5**	0,19	-	0,32
Луганская	**7**	0,12	-	0,21
Львовская	**13**	0,20	5	0,37
Николаевская	**1**	0,03	1	0,05
Одесская	**13**	0,21	6	0,33
Полтавская	**17**	0,44	6	0,79
Ровенская	**-**	-	-	-
Сумская	**12**	0,40	1	0,95
Тернопольская	**9**	0,32	7	0,59
Харьковская	**-**	-	-	-
Херсонская	**4**	0,14	3	0,23
Хмельницкая	**6**	0,18	2	0,32
Черкасская	**9**	0,27	1	0,56
Черновицкая	**3**	0,13	2	0,21
Черниговская	**8**	0,30	6	0,53
г. Киев	**7**	0,09	-	0,16
г. Севастополь	**3**	0,31	-	0,46

свидетельствуют о необходимости обязательного гистологического исследования материала выскабливания полости матки при замершей беременности и абортах в этой возрастной группе. Необходимость таких исследований обусловлена тем, что растет число случаев, когда при отсутствии каких-либо клинических симптомов (благодаря раннему проведению УЗИ) полный ПЗ ошибочно диагностируют как несостоявшийся аборт [9].

Причины высокого уровня заболеваемости ПЗ в Волынской области, одной из территорий нашей страны с малым количеством беременностей (19 468 в 2009 г.), требует дальнейшего изучения показателя в динамике.

Данные Ю.А. Гриневича и Л.Г. Югриновой [11] дают нам возможность судить о динамике заболеваемости ПЗ в нашей стране. Так, в 1999 г. заболеваемость ПЗ на Украине составляла 0,2–0,5 на 1000 беременностей. Следовательно, состоянием на 2009 г. наблюдается рост заболеваемости ПЗ в отдельных регионах Украины — доверительный интервал 0–0,98 на 1000 беременностей.

Таким образом, мнение, что пузырная беременность — редкое заболевание, встречающееся преимущественно в Юго-Восточной Азии, и для Европейских стран, в том числе и для Украины, эта проблема не актуальна, спорное.

Для оценки объективности такого утверждения определен индекс цитирования. В PubMed представлены ссылки на 21 работу по эпидемиологии ПЗ. Всего в сети найдено 229 работ по данной проблеме.

Анализ имеющихся данных показывает, что в большинстве стран мира заболеваемость ПЗ колеблется в интервале от 0,5 до 1,0 случая на 1000 беременностей. В интервалах 0,25–0,5 и 2,0–4,0 случая зарегистрирована заболеваемость в трех странах. Самая высокая заболеваемость, 12,9 случая ПЗ на 1000 беременностей, зарегистрирована в Индонезии (см. табл. 2) [13].

Однако более глубокое изучение имеющейся информации показывает, что многие, особенно ранние эпидемиологические исследования, могут отражать ошибочную информацию, так как содержат результаты госпитальных исследований [12].

Кроме того, в одних сообщениях количество случаев пузырной беременности соотносится с 1000 беременностей, а в других — с 1000 родов. Теоретически более полным и точным является учет количества родов, однако использование этого знаменателя недостоверно, поскольку искажается количеством медицинских абортов и приводит к завышению показателей заболеваемости ПЗ. В связи с тем что ПЗ является патологической беременностью, логичнее подсчитывать количество случаев ПЗ в данной популяции на 1000 беременностей.

Третья причина отсутствия объективной информации по заболеваемости ПЗ, в том числе и в Украине, заключается в том, что часть пузырных беременностей в первый триместр остаются нераспознанными. Диагностировать ПЗ в ранние сроки, когда увеличение размера ворсин и трофобластическая пролиферация менее выражены, очень сложно. В таких ситуациях морфологическое, проточно-цитометрическое и цитогенетическое исследование пузырной ткани должны дополняться иммуногистохимическим исследованием с антителами к белку p57, так как при полном ПЗ на цитотрофобласте и ворсинах клеток стромы экспрессия этого белка отсутствует.

Таблица 5. Уровень заболеваемости ПЗ на отдельных территориях Украины в 2009 году, на 1000 беременностей

наиболее высокий	наиболее низкий
Волынская 0,98	Харьковская 0
Сумская 0,95	Ровенская 0
Житомирская 0,86	АР Крым 0,03
Полтавская 0,79	Николаевская 0,05
Ив.-Франковская 0,70	Киевская 0,07
Украина 0,34	

Таблица 6. Заболеваемость ПЗ в мире [цит. по 7]

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

Данные литературы о динамике показателей заболеваемости ПЗ еще более противоречивы. Так, в обзорной статье американского исследователя J. Lurain [5] указано, что за последние 30 лет отмечается снижение заболеваемости ПЗ во всей популяции (ссылка на две работы — 1986 и 2003 гг.). Однако работы 2011 года авторов из Швеции [7] и Нидерландов [6] свидетельствуют о другой тенденции. Так, в Швеции за период с 1973 по 2004 годы отмечается рост заболеваемости ПЗ и составляет 1,2 на 1000 родов [7]. В Нидерландах с 1995 по 2001 гг. отмечался рост заболеваемости ПЗ с 1,02 до 1,56 на 1000 родов, а после 2001 г. регистрируются стабильные показатели заболеваемости [6].

Таким образом, не только для Юго-Восточной Азии, но и для Европейских стран, в том числе и для Украины, изучение заболеваемости ПЗ — актуальная проблема. О важности учета всех случаев ПЗ свидетельствует тот факт, что в последние годы активно обсуждается вопрос о необходимости стадирования ПЗ как 0 стадии ТББ с последующим рестадированием в случае развития злокачественной трофобластической опухоли, инициированной ПЗ [4]. В 2010 г. в Лионе состоялась первая конференция нового медицинского сообщества — Европейской организации по лечению трофобластической болезни (EOTTD), деятельность которой направлена на улучшение качества лечения больных с ПЗ и злокачественными трофобластическими опухолями.

Для Украины, по-видимому, улучшить оказание лечебной помощи этой категории больных позволит четкий учет всех случаев пузырной беременности, соблюдение алгоритма диагностики и лечения этой доброкачественной опухоли.

Решать эту проблему следует по двум направлениям:

1. Четкий учет заболеваемости ПЗ и своевременное выявлении больных со злокачественными трофобластическими опухолями, инициированными ПЗ.

2. Комплексное обследование и адекватное лечение диссеминированных форм заболевания, что позволит сократить сроки и, следовательно, стоимость лечения этой категории больных.

Выполнение поставленных задач позволит излечить пациенток, большая часть из которых — молодые социально активные женщины, с сохранением репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

Bahasadri S., Kashanian M. (2011) Clinical presentation of molar pregnancy at a teaching hospital in Iran, 1996–2006. Int. J. Gynaecol. Obstet,. 115 (2): 194–195.

Dolapcioglu K., Gungoren A., Hakverdi S. et al. (2009) Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: two case reports and review of the literature. Arch. Gynecol. Obstet., 279 (3): 431–436.

Kashanian M., Baradaran H., Teimoori N. (2009) Risk factors for complete molar pregnancy: a study in Iran. J Reprod Med., 54 (10): 621–624.

Kohorn E.I. (2007) Dynamic staging and risk factor scoring for gestational trophoblastic disease. Int. J. Gynecol. Cancer., 17 (5): 1124–1130.

Lurain J. (2010) Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am. J. Obstet. Gynecol., 203 (6): 531–539.

Massuger L. (2011) Developments in the management of gestational trophoblastic disease in the Netherlands. Are we on the right track? CME J. of Gynecol. Oncol.: 73.

Salehi S., Eloranta S., Johansson A.L.V. et al. (2011) Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973–2004. Acta Oncol., 50 (3): 367–372.

Sebire N.J., Foskett M., Paradinas F.J. et al. (2002) Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. Lancet, 359: 2165–2166.

Soper J., Creasman W.T. (2012) Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология. Под. ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана, перевод с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. М. : Практ. мед., 2: 180–221.

van Trommel N.E., Goldfier F., Lybol C., et al. (2011) Introduction of a Pan European initiative to improve clinical management of GTD in Europe: European Organisation for Treatment of Trophoblastic Disease. CME J. Gynecol. Oncol.: 62.

Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г. (1999) Гестационная трофобластическая болезнь. К. : Телеоптик: 186.

Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения (2003) под. ред. Ч.Р. Уитфилда, перевод под ред. В.И. Краснопольского. Трофобластная болезнь. М. : Медицина: 530–542.

Цип Н.П. (2002) Пузырный занос: факторы риска. Онкология, 4 (1): 74–77.

Епідеміологія міхурового заносу: стан проблеми в Україні

Н.П. Ціп, Л.І. Воробйова

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Проведено аналіз захворюваності на міхуровий занос на різних адміністративних територіях України. Розглянуто повідомлення про захворюваність на міхуровий занос у світі, обговорюються методологічні труднощі об'єктивного обліку рівня захворюваності. Захворюваність в Україні становить 0,34 на 1000 вагітностей (варіює від 0 до 0,98).

Ключові слова: міхуровий занос, епідеміологія.

Incidence of hydatidiform mole in Ukraine: state of arts

N.P. Tsip, L.I. Vorobyova

National Cancer Institute, Kiev

Summary. The incidence of hydatidiform mole in different regions of Ukraine has been analyzed. Methodological difficulties of objective registration of incidence rate are discussed. In Ukraine the incidence of hydatidiform mole s is 0,34 per 1000 pregnancies (ranges 0–0,98).

Key words: hydatidiform mole, epidemiology.