

## ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАКТОРЫ РИСКА И НОВЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Маматова М.Р., Мамарасулова Д.З.

Андижанский государственный медицинский институт.

### ✓ Резюме,

В статье представлены современные представления о пузырном заносе, эпидемиологии, а также проанализированы имеющиеся данные о факторах риска и их роли в развитии данной патологии. Несмотря на многочисленные долгие исследования, проведенные в этой области по всему миру, открытие молекулярно-генетических аспектов пузырного заноса, до сих пор остаются не решенными такие важные вопросы как: причина возникновения спорадических ПЗ, первичная профилактика ПЗ, роль вирусной инфекции, состояние иммунного статуса, влияние факторов внешней среды.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, пузырный занос, хориокарцинома, эпигенетика, генные мутации.

## ЕЛБЎҒОЗ КАСАЛЛИГИ: ХАВФ ОМИЛЛАРИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ ЎЗИГА ХОС ЖИХАТЛАРИ

М.Р. Маматова, Д.З. Мамарасулова

Андижон давлат тиббиёт институти.

### ✓ Резюме,

Ушбу мақолада елбўғоз (ЕБ) касаллиги, эпидемиология бўйича замонавий тушунчалар мавжуд, шунингдек, ушбу касалликнинг ривожланишидаги хавф омиллари ва уларнинг аҳамияти ҳақида мавжуд маълумотларни таҳлил қилинган. Бутун дунёда бу соҳада кўплаб узоқ муддатли тадқиқотлар ўтказилсада елбўғоз касаллигининг молекуляр-генетик аспекти кашф этиш, спорадик ЕБ нинг сабаби, ЕБ нинг асосий профилактикаси, вирусли инфекция, иммунитет ҳолати, атроф-муҳит омилларининг таъсири каби омилларнинг ўрганилганлик даражаси муаммолигича қолмоқда.

Калит сўзлар: трофобластик касалликлар, елбўғоз касаллиги, хориокарцинома, эпигенетика, генлар мутацияси.

## BUBBLE SKID: A MODERN VIEW OF RISK FACTORS AND NEW WAYS OF PREVENTION

M.R. Mamatova, D.Z. Mamarasulova

Andizhan State Medical Institute.

### ✓ Resume,

The article presents a modern understanding of the hydatidiform moles, epidemiology, and analyzed the available data on risk factors and their role in the development of this pathology. Despite numerous long-term studies in this area around the world, the discovery of the molecular-genetic aspects of the HM, such important issues as the cause of sporadic HM, primary prevention of HM, the role of viral infection, the state of immune status, influence of environmental factors.

Keywords: trophoblastic disease, hydatidiform mole, choriocarcinoma, epigenetic, gene mutations.

### Актуальность

Известный еще во времена Гиппократ, пузырный занос (ПЗ, гистадидиформный моль, Mendelian Inheritance in Man [MIM]) является патологией беременности, которая характеризуется гистофизиологическими изменениями ворсин хориона в плаценте [19]. Патологические изменения ворсин хориона имеют вид пузырьков до 15 мм в диаметре, наполненных прозрачной жидкостью, состоящей из альбумина и муцина, которые полностью (полный занос) или частично (частичный занос) замещают ткань плаценты [4]. По классификации ВОЗ, пузырный занос относится к гестационным трофобластическим болезням [20]. Трофобластические неоплазии составляют 1 % от общего числа онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Возникновение опухоли возможно как во время беременности, так и после ее завершения, но

наиболее часто это происходит после пузырного заноса [17].

Согласно данным исследования прошлого десятилетия, распространенность гестационных трофобластических заболеваний в странах Азии была значительно выше, чем в Европе и Северной Америке. Такая высокая частота была связана с низким уровнем жизни в данном регионе. Но, как показали последние исследования, распространенность пузырного заноса и злокачественной формы трофобластической болезни - хорионэпителиомы, снижается, что объясняют улучшением питания и социально-бытовых условий некоторых групп населения [11]. В Северной и Южной Америке, а также в Европе трофобластическая болезнь встречается с частотой примерно 1 на 500-1000 беременностей [21]. Однако, несмотря на, это заболеваемость в Восточной Азии по-прежнему в 5-15 раз выше и достигает 1 случай на 120 беременностей [20]. Аналогич-

ные данные были получены исследователями из Франции, которые констатировали частоту ПЗ в развивающихся странах в 10 раз выше, по сравнению с развитыми странами [8]. В результате изучения структуры гестационных трофобластических болезней были получены следующие результаты: простой пузырный занос - 80%, инвазивный пузырный занос - 15% и 5% - хорионэпителиома [10]. Как показали исследования различных форм ПЗ, в развитых странах частота возникновения полного ПЗ составляет приблизительно 1-3 на 1000 беременностей, частоту частичного ПЗ также около 3 на 1000 беременностей [21]. Основная часть этих ПЗ носят спорадический характер и не рецидивируют. В редких случаях, известных как единичные случаи (когда у одного члена семьи рецидивирующий ПЗ) и семейные рецидивирующие ПЗ (когда минимум 2 женщины из одной семьи имеют один или несколько ПЗ в анамнезе), где генетическое происхождение было доказано и соответствует аутосомно-рецессивному наследованию с мутациями в двух генах: NLRP7 и, реже, KND3L. Роль генетических мутаций в спорадических формах ПЗ не была доказана. В исследованиях, опубликованных в 2012 году, гетерозиготные мутации NLRP7 были обнаружены только в 13,15% женщин со спорадическим ПЗ [7, 13, 16, 18, 24, 25].

В возникновении ПЗ выдвигаются различные теории, наибольший интерес из них представляют теория вирусной трансформации трофобласта и иммунологическая теория. Вирусная инфекция рассматривается в качестве "пускового" механизма в развитии ПЗ. Такие вирусы как аденовирусы, герпесвирусы, папилломавирусы, ВИЧ и др. могут кодировать факторы, усиливающие апоптоз 20. Но этот вопрос на сегодняшний день остаётся дискуссионным. На возможность влияния иммунологических изменений в развитие заболевания, указывают исследования ученых, объясняющих предрасположенность к развитию опухоли во время беременности состоянием иммуносупрессии. По данным Памфамирова Ю.К. и др. у больных с ПЗ имеется признак, требующий его дальнейшего изучения - это снижение количества CD25-позитивных Т-лимфоцитов, возможно клеток-супрессоров [3]. Помимо этого, ученые выдвигают теории повышения ферментативной активности гиалуронидазы (при ПЗ - в 7,2 раза, при хорионэпителиоме - в 15,6 раз по сравнению с нормой) и дефицита белка [5].

Недавнее исследование, проведенное в Марокко и Сенегале, показало сильную корреляцию между дефицитом питания матерей во время зачатия их дочерей и развитие ПЗ во время беременности этих дочерей в дальнейшем [12]. Это в основном дефицит витамина А и / или В9 (фолаты) в течение первой недели развития женского плода, который может нарушить нормальную дифференциацию их ооцитов. Витамин А играет важную роль в процессе мейоза: его недостаточность ответственна за развитие незрелого ооцита [9]. Фолаты необходимы для синтеза белков и ДНК. Их эффекты наблюдаются при дифференциации ооцитов и зиготы [6] и из-за нестабильности хромосом материнского происхождения во время оплодотворения мужской пронуклеус продолжает свое митотическое деление, хромосомы же женского пронуклеуса уничтожаются. Кроме того, витамин А и фолаты участвуют в механизмах метилирования ДНК при

перепрограммировании родительского импринтинга [15,26]. Существование импринтированных генов предотвращает партеногенез и позволяет успешному развитию человеческого эмбриона [14]. По мнению этих авторов, в развитии ПЗ несет ответственность мать пациента, а не сам пациент. Это можно объяснить трансгенерационным эффектом [12].

Многие авторы отмечают, что важным фактором риска возникновения ПЗ является возраст женщины. Так, беременность в возрасте более 40 лет сопряжена с 7-кратным увеличением риска развития ПЗ по сравнению с молодым возрастом. При наличии беременности в 35 лет этот риск возрастает в 2 раза. После 40 лет повышается также риск трансформации ПЗ в ХК. Существуют данные о повышении частоты встречаемости ПЗ в начале репродуктивного возраста (16-18 лет). Наличие отягощенного акушерского анамнеза в виде самопроизвольных выкидышей также увеличивает риск развития гестационной трофобластической болезни. Один самопроизвольный аборт в анамнезе повышает риск развития ПЗ в 2-3 раза, а два последовательных самопроизвольных аборта повышают этот риск в 10 раз. По подсчетам ученых, количество беременностей также влияет на вероятность развития трофобластической болезни: у нерожавших женщин она выше по сравнению с рожавшими женщинами [23].

О роли менструальной функции у больных с ПЗ, говорят в своих работах Жалиева Г.К., Быстрицкая Д.А. и др. Было установлено, что прогрессирование ТБ происходило чаще у пациенток с поздним менархе (53,7%) по сравнению с теми, у которых оно наступало своевременно и рано. [1,2].

В литературе значительное внимание уделяется проблемам дифференциальной диагностики форм ПЗ с использованием методов молекулярного генотипирования и иммуногистохимии. Также существуют многочисленные работы по ведению ПЗ, работы, посвященные программам профилактической химиотерапии. Вместе с тем, остаётся открытым вопрос о причине возникновения данной патологии и, в связи с этим, нет четких рекомендаций по её предупреждению, приводящей к тяжелым последствиям для женщины.

## Вывод

Таким образом, согласно обзору литературы, заболевание ПЗ является широко распространенным во всем мире. ПЗ поражает женщин репродуктивного возраста, а также имеет место переход в злокачественную форму, характеризующейся высокой смертностью. Проводимые профилактические мероприятия (химиотерапия), направлены на борьбу с уже имеющейся патологией и не могут не оставлять следа для молодого организма женщины, обладая множеством побочных эффектов. Всё это обуславливает необходимость своевременной профилактики заболевания. Несмотря на многочисленные долготелетние исследования, проведенные в этой области по всему миру, открытие молекулярно-генетических аспектов пузырного заноса, до сих пор остаются не решенными такие важные вопросы как: причина возникновения спорадических ПЗ, первичная профилактика ПЗ, роль вирусной инфекции, состояние иммунного статуса, влияние факторов внешней среды. В литературе нет

достаточно данных об изучении спермограммы и роли отца в возникновении ПЗ. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения проблемы пузырных заносов для разработки рекомендаций по профилактике данной патологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Быстрицкая Д.А., Тихоновская М.Н., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В., Давыдова И.Ю. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (Часть II) // Российский онкологический журнал, № 2, 2014 с.33.
2. Жалиева Г.К. Пузырный занос: диагностика, лечение. // Автореферат диссертации к.м.н. 2014.
3. Памфамиров Ю.К., Романенко Н.М., Хмара П.Г., Демченко Д.В. Иммунный статус у пациенток с трофобластической болезнью. // Журнал Вестник современных исследований. № 6-3 (21) с. 45. 2018г.
4. Саженова Е.А. и др. Эпигенетические аспекты пузырного заноса. // Медицинская генетика. №3. С. 5.
5. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. /М.: Медицина. 2006: 1030 с.
6. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Егорова Е.С., Москвичёва В.С., Митрюк Д.В. Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенеза. // Журнал Акушерство, гинекология, репродукция. 2018, Том 12, № 1 с. 95-96.
7. Akoury E, Zhang L, Ao A, Slim R. NLRP7 and KHDC3L, the two maternal-effect proteins responsible for recurrent hydatidiform moles, co-localize to the oocyte cytoskeleton. // Hum Reprod 2015; 30:159-69; PMID:25358348;
8. Андрицен Л, Кристиансен О.В, Ниман I, Bolund L, Sunde L . Determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)2013 ноябрь; 19 (11): 773-81.
9. Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. [Complete hydatiforme mole in Morocco: epidemiological and clinical study]. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2011; 40:419-29; PMID:21458172; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.02.008>
10. Bowles J, Koopman P. Sex determination in mammalian germ cells: extrinsic versus intrinsic factors. // Reproduction 2010; 139:943-58; PMID:20395427; <http://dx.doi.org/10.1530/REP-10-0075>; Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. Nutrients 2011; 3:385-428; PMID: 22254103; <http://dx.doi.org/10.3390/nu3040385>
11. Braga A., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. // J Reprod Med. 2014; 59 (5-6): 241-7.
12. Brown J., Naumann R.W., Seckl M.J., Schink J. et al. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. // Gynecol Oncol. 2016; 144 (1): 200-7
13. Coullin P, Diatta A.L, Boufettal H., Feingold J., Leguern E., Candelier J.J. The involvement of the trans-generational effect in the high incidence of the hydatidiform mole in Africa. // Placenta 2015; 36:48-51; PMID:25468544; <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.017>
14. Deveault C, Qian J.H., Chebaro W., et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: aproposed mechanism for mole formation. // Hum Mol Genet. 2009;18(5):888-897
15. Kawahara M, Wu Q, Takahashi N, Morita S, Yamada K, Ito M, Ferguson-Smith AC, Kono T. High-frequency generation of viable mice from engineered bi-maternal embryos. // Nat Biotechnol 2007; 25:1045-50; PMID: 17704765; <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1331>
16. Laanpere M, Altmae S, Stavreus-Evers A, Nilsson TK, Yngve A, Salumets A. Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability. // Nutr Rev 2010; 68:99-113; PMID: 20137055; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00266.x>
17. Landolsi H, Rittore C, Philibert L, et al. Screening for NLRP7 mutation in familial and sporadic recurrent hydatidiform moles: report of two Tunisian families. // Int J Gynecol Pathol. 2011;30(4):348-353.
18. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. // Int J Gynecol Cancer 2004;14(2):202-5.
19. Ngoc Minh Phuong Nguyen & Rima Slim Genetics and Epigenetics of Recurrent Hydatidiform Moles: //Basic Science and Genetic Counsellin, 2014;
20. Sebire N.J., Fisher R.A., Foksett M., Rees H., Seckl M.J., Newlands E.S. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. // BJOG. 2003;110(1):22-26.
21. Sebire N.J., Seckl M.J. Gestational trophoblastic disease: a current management of hydatidiform mole // BMJ. - 2008. -Vol. 337. - P. 453-458.
22. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. // Lancet. 2010; 376 (9742): 717-29.
23. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. // Gan To Kagaku Ryoho 2002;29(8):1363-70
24. Soper J.T. Gestational trophoblastic disease. // Obstet. and Gynecol. 2006; 108(1): 176-87.
25. Wang CM, Dixon PH, Decordova S, et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. // J Med Genet. 2009;46(8):569-575.
26. Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 150(1):3-7;

Поступила 03.03. 2019