

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра акушерства и гинекологии.

Научно-исследовательская работа на тему:

“Трофобластическая болезнь”

*доц. Соул (868)
проф. Волкова Л.А.
(правильно писать с акцентом)*

Работу выполнил:

студент 4 курса, 3 группы,
педиатрического факультета

Никаев Шамиль Ильясович

Волгоград 2018г.

Введение

1. Процессы, происходящие в организме во время трофобластической болезни
 2. Классификация
 3. Факторы риска
 4. Пузырный занос
 5. Хорионкарцинома
 6. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки
 7. Симптомы трофобластической болезни
 8. Диагностика трофобластической болезни
 9. Лечение трофобластической болезни
 10. Прогноз
- Список литературы

Введение

Трофобластическая болезнь - группа доброкачественных и злокачественных новообразований происходящих из элементов плаценты. Трофобластическая болезнь встречается относительно редко. Так, на 1000 родов отмечается 1 наблюдение пузырного заноса, на 100.000 родов или абортотв приходится 2 случая хориокарциномы.

1. Процессы, происходящие в организме во время трофобластической болезни

До сих пор остается неясным, являются ли пузырный занос, инвазивный пузырный занос и хориокарцинома единими в этиопатогенетическом отношении. Прежде всего, пузырный занос лишь с определенными ограничениями можно рассматривать как доброкачественный опухолевый процесс, хотя наличие пузырного заноса значительно увеличивает вероятность возникновения злокачественной хориокарциномы. Различия между пузырным заносом и инвазивным пузырным заносом менее существенны и основываются главным образом на гистологических критериях и симптомах отсутствия или наличия признаков инвазии трофобласта в миометрий.

Между тем длительное сохранение продукции ХГ после удаления пузырного заноса из полости матки свидетельствует о том, что при отсутствии морфологических критериев злокачественности нередко заболевание, которое первоначально расценивалось как истинный пузырный занос, приобретает свойства метастатической хориокарциномы. Некоторые исследователи считают, что в этих случаях имеет место самостоятельное развитие как пузырного заноса, так и хориокарциномы, и последняя своевременно не диагностировалась. Однако нельзя исключить и опухолевой трансформации в интенсивно пролиферирующей при пузырном заносе ткани трофобласта. Таким образом, все трофобластические опухоли можно рассматривать как единый в этиопатогенетическом отношении процесс.

Теория вирусной трансформации трофобласта придает ведущее значение вирусной этиологии, особенно во время эпидемий гриппа. Быстрое развитие хориокарциномы едва ли не на стадии зиготы может явиться результатом мутации. Патологически измененная яйцеклетка обуславливает смерть эмбриона и пролиферацию плазматических клеток и клеток Лангханса.

Иммунологическая теория. Известно, что гормоны беременности (ХГ, прогестерон, эстрогены) обладают иммунодепрессивным действием. Соответственно при беременности наблюдаются атрофия вилочковой железы, гипоплазия зародышевых центров в лимфатических узлах, снижение количества циркулирующих в периферической крови лимфоцитов, напряженности клеточного иммунитета и реакции бласттрансформации.

Одновременно во время беременности возникает метаболическое предрасположение к развитию опухоли. Метаболические условия, связанные с повышенной продукцией ПЛ и кортизола, необходимых для обеспечения энергетического обмена матери и плода, создают состояние иммунодепрессии, что характерно для злокачественного процесса.

Плодное яйцо и плод рассматриваются как трансплантаты по отношению к матери. К этим антигенам в организме женщины возникает иммунный ответ и при преобладании иммунологической реакции по отношению к пролиферации трофобластических элементов беременность заканчивается выкидышем. Если реакция, вызываемая антигенами плода слабее, чем пролиферативные изменения трофобласта, то иммунологического прерывания неразвивающейся беременности не происходит, а развивается пузырный занос.

Ферментативная теория основывается на повышении уровня гиалуронидазы, разрушающей сосудистую стенку при пузырьном заносе в 7,2 раза, при хорионкарциноме - в 15,6 раз по сравнению с нормальным уровнем.

Теория дефицита белка. Недостаток белка приводит к дефициту генов в хромосомах оплодотворенного яйца.

2. Классификация

В соответствии с последней Международной классификацией онкологических болезней среди трофобластических новообразований выделяют:

Пузырный занос (полный или частичный).

Инвазивный пузырьный занос.

Хорионкарцинома или хорионэпителиома.

Хорионкарцинома в сочетании с тератомой или эмбриональным раком.

Злокачественная тератома трофобластическая.

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки.

По клиническому течению:

Доброкачественная.

Злокачественная (неметастазирующая, метастазирующая: низкой степени риска, высокой степени риска).

По патогистологической структуре:

Пузырный занос.

Инвазивный занос.

Хорионкарцинома.

Международная классификация FIGO, 1992 г. (Сингапур):

I стадия - поражение ограничено маткой, метастазов не имеется.

II стадия - имеются метастазы во влагалище или в малый таз.

III стадия - имеются метастазы в легкие.

IV стадия - имеются другие отдаленные метастазы.

3. Факторы риска

Понятие о факторах риска применительно к проблеме трофобластической болезни неоднозначно. В проблеме трофобластической болезни рассматриваются несколько категорий риска.

Возраст: для женщин в возрасте старше 40 лет риск заболевания в 5 раз выше, чем для женщин в возрасте от 21 до 35 лет; имеется небольшое увеличение риска для женщин моложе 20 лет.

Наличие в анамнезе ранних спонтанных абортов.

Число предыдущих беременностей: число больных трофобластическими опухолями у повторнобеременных значительно превышает количество заболевших первобеременных.

Географический регион: чаще встречается в странах Востока по сравнению с западными странами.

Риск развития хорионкарциномы примерно в 1000 раз выше после пузырного заноса, чем после нормальной беременности.

Риск развития инвазивного пузырного заноса выше после полного пузырного заноса.

Процесс метастазирования зависит от длительности латентного периода и длительности симптомов заболевания: чем больше латентный период и дольше существуют симптомы заболевания, тем вероятность возникновения метастазов увеличивается.

4. Пузырный занос

Пузырный занос не является истинной опухолью и лишь необходимость дифференцировать полный пузырный занос от его инвазивной формы и хорионкарциномы диктует включение его в группу трофобластических новообразований.

Пузырный занос представляет собой в части случаев хромосомно обусловленный, патологически измененный ворсинчатый хорион с гидropическим превращением плаценты - множество пузырьков различной величины, наполненных прозрачной жидкостью полностью (полный занос) или частично (частичный занос) замещают ткань плаценты. Гистологически пузырьки представляют собой увеличенные в объеме вследствие резко выраженного отека ворсины хориона с образованием в центральных отделах некоторых таких ворсин полостей, содержащих слизеподобную жидкость. Элементы пузырного заноса могут свободно находиться в полости матки и быть связанными с ее стенкой.

Частичный занос имеет дифференцируемую зародышевую ткань (трофобласт обычного двухрядного вида) и отечные ворсины, но без трофобластической пролиферации.

Для полного или классического пузырного заноса характерны следующие морфологические характеристики (последние два наиболее важные):

- выраженный отек и увеличение ворсин;
- исчезновение кровеносных сосудов;

- эпителиальный покров ворсин отсутствует или подвергается дистрофическим изменениям;
- встречаются клетки Кащенко - Гофбауэра (при пузырьном заносе называются клетками Халецкой - Неймана);
- пролиферация выстилающих ворсин трофобластов (оба слоя трофобласта смешиваются и последовательность слоев нарушается);
- отсутствие зародышевой ткани.

Полный пузырьный занос наблюдается в I триместре беременности, причем зародыши в таких случаях погибают. При частичном пузырьном заносе беременность может прогрессировать вплоть до срочных родов жизнеспособным плодом, однако чаще смерть плода наступает на 14-16-й неделе или же происходят преждевременные роды со смертью плода в анте- или интранатальном периоде.

Фрагменты пузырчатых ворсин спонтанно или при эвакуации заноса из полости матки могут попадать в венозное русло и достигать легочных капилляров, вызывая острую легочную гипертензию, отек легких и даже смерть беременной женщины. Возможна регрессия частиц ворсин после удаления пузырьного заноса.

Наиболее тяжелым исходом является развитие в 3,8-5 % случаев из остатков пузырьного заноса хорионкарциномы.

Редким вариантом пузырьного заноса является инвазивный пузырьный занос (деструктурирующий пузырьный занос, интравенозная форма пузырьного заноса, деструктурирующая хорионаденома, пенетрирующий занос). Встречается примерно в 5-6 % случаев. Инвазивный занос характеризуется разрастаниями с патологическим прорастанием и обширной местной инвазией с выраженной трофобластической пролиферацией и хорошо определяемой ворсинчатой структурой.

Аномальные, резко отечные ворсины мигрируют по венозным коллекторам либо распространяются по всей толще миометрия, прорастая иногда до серозного покрова и даже толщу широкой связки матки. Ворсины хориона не проявляют истинного злокачественного роста, не прорастают стенки сосудов. Характерно также отсутствие очагов некроза, кровоизлияний и расплавления тканей.

Существует твердое убеждение, что инвазивный пузырьный занос всегда следует относить к злокачественным новообразованиям, так как он сопровождается разрушением тканей. Несмотря на это, ряд исследователей считают его доброкачественной патологией или предбластоматозной, другие - ограниченно злокачественной формой пузырьного заноса, поскольку он имеет строму, поражает только матку и не дает метастазов.

Основываясь на степени пролиферации трофобластического эпителия, его инвазивных свойствах и клиническом течении болезни, пузырьный занос следует подразделять на следующие основные группы.

- Доброкачественный пузырьный занос без признаков пролиферации хориального эпителия (простой пузырьный занос), встречается наиболее часто.

- "Потенциально злокачественный" пузырьный занос с нерезко выраженной анаплазией клеток трофобластического пролиферирующего эпителия, редко дающий метастазы.
- "Потенциально злокачественный" инвазивный пузырьный занос с резко выраженной пролиферацией и анаплазией хориального эпителия.

Переход пузырьного заноса в хорионкарциному происходит лишь во II и III группах, хотя подавляющее большинство всех трех групп пузырьного заноса имеет доброкачественный характер.

Гистологическая форма пузырьного заноса не может быть критерием для прогнозирования исхода заболевания. Правильнее выделять несколько факторов риска, т. е. различных клинических, морфологических и лабораторных показателей, служащих фоном для трансформации пузырьного заноса в хорионкарциному:

- возраст старше 40 лет;
- несоответствие размеров матки и сроков беременности;
- наличие лютеиновых кист яичников;
- стойкое повышение титра ХГ, не снижающееся после эвакуации пузырьного заноса.

Риск злокачественной трансформации пузырьного заноса возрастает у тех больных, у которых отмечены три и более из указанных признаков. У таких больных, а также при рецидивирующем пузырьном заносе прогрессирование заболевания наблюдается в половине случаев, а при наличии менее трех признаков - у трети.

5. Хорионкарцинома

Хорионкарцинома (син. хорионэпителиома) - злокачественная форма трофобластической болезни, возникающая из хориального эпителия после пузырьного заноса (до 40 % случаев), нормального аборта (25 %) и родов (22,5 %). Описаны единичные случаи одновременного развития хорионкарциномы и пузырьного заноса.

Встречается редко и не всегда связана с предшествующей беременностью, прерванной в различные сроки, или пузырьным заносом. Хорион-карцинома, возникшая вне связи с беременностью, относится к тератогенным опухолям.

Макроскопически опухоль представлена темной геморрагической массой с изъязвлениями. Отличается очень мягкой консистенцией, наличием обширных участков распада.

Форма опухолевого узла различна и во многом определяется локализацией. Часто имеется не один опухолевый узел, а два и больше. Размеры узлов различны - от несколько миллиметров до головы взрослого человека. Опухоль не имеет капсулы, границы опухолевого узла нечеткие.

Наиболее частая локализация хорионкарциномы - тело матки (в области имплантации плодного яйца), при этом субмукозное расположение встречается в 83 % случаев, интрамуральное - в 5, 6 %, субсерозное - в 7 %. Нередко располагается в

интерстициальном отделе маточных труб. Хорионкарцинома яичников и маточных труб встречается редко - 1-4 %. Около 17 % хорионэпителиом с маткой не связаны.

Возможно развитие хорионкарциномы из эктопической беременности (2,5 %).

Прорастая тело матки, опухолевые массы могут выполнять малый таз без клинических проявлений сдавления окружающих тканей, сосудов и нервных стволов, обуславливая слабовыраженный болевой синдром или его отсутствие.

Гистологически хорионкарцинома характеризуется беспорядочной пролиферацией трофобластической ткани, прорастающей в мышцы с деструкцией и коагуляционным некрозом. В самой опухоли нет стромы, ворсин хориона и сосудов. Состоит из клеток Лангханса и элементов синцития.

Весьма редко встречается хорионкарцинома во время беременности. Чаще опухоль проявляется при 4-6-месячной беременности, реже - при доношенной. Хорионкарцинома при беременности обычно приводит к метастатическому поражению различных органов.

При возникновении хорионкарциномы во время беременности распознать новообразование даже в тех ситуациях, когда процесс принял распространенную форму, трудно. Заболевание может долго вообще не давать никаких симптомов и имеет плохой прогноз.

Диагноз хорионкарциномы по соскобу вызывает значительные трудности, а иногда не представляется возможным, поскольку в микропрепаратах часто преобладают сгустки крови, некротизированная ткань эндометрия и единичные трофобластические элементы. Во всех случаях обязательным является исследование уровня ХГ.

Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике хорионкарциномы, инвазивного пузырного заноса и трофобластической опухоли плацентарной площадки, которым также свойственны активные инвазивные процессы в маточно-плацентарной области. В сложных случаях диагностики необходимо учитывать клинические проявления и гистологические особенности соскобов.

Хорионкарцинома яичника в большинстве случаев происходит из элементов плаценты и во многом сходна с опухолью желточного мешка. Это пример внезародышевой дифференцировки малигнизированных эмбриональных клеток. Большинство овариальных хорионкарцином возникает в комбинации с другими опухолями из эмбриональных клеток, в то время как чистые хорионкарциномы расцениваются как большая редкость.

Гистологически они сходны с более частыми плацентарными поражениями. Их ткань состоит из элементов синцитио- и цитотрофобласта с выраженными признаками злокачественности. Опухоли активно продуцирует ХГ.

Помимо развития хорионкарциномы из трофобласта, в отдельных случаях она может возникать из зародышевых клеток женских и мужских половых гонад, располагаясь в различных экстрагонадных местах: эпифизе, средостении, легких, желудке, мочевом пузыре или в тканях забрюшинного пространства. В этих весьма редких случаях никакой связи хорионкарциномы с предшествующей беременностью установить не удается.

Хорионкарцинома в сочетании с тератомой или эмбриональным раком

Возникает вне связи с беременностью (в том числе и у мужчин) из трофобластических зачатков, входящих в состав тератогенных опухолей.

Изредка встречается хорионкарцинома в яичниках, обычно в сочетании с текалютеиновыми кистами или тератомами у небеременных женщин. Крайне редко встречаются хорионкарциномы в яичках и средостении у мужчин.

Злокачественная тератома трофобластическая диагностируется в тех случаях, когда синцитио- и цитотрофобласт входит в состав органоидных тератом со злокачественным ростом трофобластических или других тканевых зачатков.

6. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки

Как отдельную гистогенетическую форму этой опухоли у небеременных женщин стали выделять лишь в последнее время. Опухоль встречается редко.

Макроскопически опухоль представлена полипозными массами в пределах полости матки либо эндофитным ростом миометрия в области тела, реже - шейки матки. В сыворотке крови женщин преобладает ПЛ над хорионическим гонадотропином, что может служить одним из признаков дифференциальной диагностики данного заболевания с хорионкарциномой.

Для трофобластической опухоли плацентарной площадки характерна интенсивная инвазия внутреннего цитотрофобласта в стенки артерий, которые подвержены фибриноидному замещению эластомышечных компонентов. Кровоизлияния и некроз не характерны. Клетки опухоли секретируют ПЛ и лишь в небольшой части из них обнаруживают ХГ. Таким образом, цитотрофобласт полностью повторяет типичные гестационные изменения плацентарного ложа при нормальном течении беременности.

Клиническое течение опухоли в целом оценивается как доброкачественное, однако является потенциально метастазирующей и требует срочного оперативного лечения - гистерэктомии (клетки трофобластической опухоли плацентарного ложа нечувствительны к химиотерапии). Частота метастазирования - 15 %. Наиболее частой локализацией метастазов являются влагалище, легкие, печень, брюшная полость, головной мозг.

Дифференциальный диагноз опухоли плацентарной площадки следует проводить с хорионкарциномой, избыточным ростом плацентарного ложа и узелками плацентарного ложа. Возможны сочетание трофобластической опухоли плацентарной площадки и хорионкарциномы или переходные формы.

Прогноз - благоприятный исход отмечен у 85 % женщин после гистерэктомии. Все фетальные наблюдения связаны с высокой митотической активностью опухоли - 3-5 митозов на 10 клеток (в среднем 1-2 митоза на 10 клеток).

7. Симптомы трофобластической болезни

Интервал между окончанием беременности и первым проявлением трофобластической болезни колеблется в довольно широких пределах. Длительность латентного периода, как правило, составляет 6-12 мес., чаще - 3 мес. Имеются случаи очень длительного латентного периода - 10-20 лет.

Следует отметить, что нет ни одного симптома, который был бы патогномичным для хорионкарциномы. Более или менее четкая клиническая симптоматика наблюдается только в том случае, если первичный узел хорионкарциномы располагается в матке и сообщается с ее полостью.

Преобладающим симптомом у больных с трофобластической болезнью являются кровотечения из половых путей различного характера. Во многих случаях данный симптом оказывается одновременно и первым проявлением заболевания.

Характер кровянистых выделений:

- умеренные со светлыми промежутками различной длительности;
- обильные со светлыми промежутками различной длительности;
- длительные, примерно одной интенсивности;
- меняющейся интенсивности ("мазня"), постепенно усиливающиеся;
- внезапные интенсивные кровотечения.

Кровотечения, требующие вмешательства, чаще всего не прекращаются после первого выскабливания и возникает необходимость повторной манипуляции. Повторность кровотечений, так же как и необходимость выполнения неоднократных выскабливаний, является характерным моментом для анамнеза больных с трофобластической болезнью.

Время появления кровотечения по отношению к исходу предшествующей беременности или к менструации также отличается разнообразием:

- непосредственно или в ближайшее время после родов, аборта или пузырного заноса;
- одновременно с менструацией;
- после различной длительности задержки менструации;
- в межменструальном периоде;
- в менопаузе.

Неодинаковый характер кровотечений и время их наступления объясняются различным расположением опухолевых узлов (хорионкарциномы) в полости матки.

Наряду с кровянистыми выделениями или в промежутках между ними у многих больных можно наблюдать выделения другого характера - серозные, гнойные, иногда с неприятным запахом. Это связано с некротизированием, распадом и инфицированием опухолевых узлов.

Длительные, повторные кровотечения, нередко сопровождающиеся значительной кровопотерей, а также интоксикацией организма продуктами распада опухолевых масс, часто приводят к анемизации больной, иногда со значительным снижением уровня гемоглобина.

Одним из признаков трофобластической болезни является несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности. Чаще (более чем в половине наблюдений) размеры матки больше предполагаемого срока беременности, в 20 % - соответствуют сроку беременности, в 16 % - меньше срока.

Важный признак трофобластической болезни - образование лютеиновых кист яичников в 50 % случаев. У большинства больных лютеиновые кисты двусторонние, достигают больших размеров, заполняют весь малый таз. При пузырьном заносе лютеиновые кисты могут возникать в течение первых 2 нед. Их наличие является неблагоприятным прогностическим признаком.

Регресс лютеиновых кист возможен в течение 3 мес после удаления пузырьного заноса.

Боли внизу живота и пояснице объясняются наличием опухолевых масс в полости матки, особенно при прорастании последними стенок матки до серозного покрова. В отдельных случаях боли возникают из-за расположения метастатических опухолевых масс в параметрии и сдавлении ими нервных стволов.

Наличие острых приступообразных болей в животе может объясняться перфорацией матки или, у отдельных больных, перекрутом или перфорацией лютеиновых кист.

Боли могут быть также обусловлены локализацией метастазов хорионкарциномы в различных органах брюшной полости: боли в области грудной клетки являются следствием легочных метастазов, головные боли - метастазов в головной мозг и т. д.

Возможно наличие клинических симптомов, связанных с процессом метастазирования: симптомокомплекс кишечной непроходимости, кишечное кровотечение, кашель с кровянистой мокротой, парезы, кахексия и т. д.

Принципиальное сходство клинических проявлений при различных трофобластических опухолях - кровотечения, увеличение и размягчение матки, наличие лютеиновых кист, способность к раннему метастазированию - позволяют рассматривать пузырьный занос и хорионкарциному как последовательные стадии единого патологического процесса.

Метастазирование трофобластических опухолей. Течение трофобластической болезни характеризуется ранним и интенсивным метастазированием, особенно при хорионкарциноме. В ряде случаев заболевание впервые диагностируется на основании выявления метастазов.

Местами, наиболее часто поражаемыми метастазами трофобластических опухолей, в основном хорионкарциномы, являются легкие, влагалище (вульва) и головной мозг. Реже поражаются печень, почки, селезенка, тонкая кишка.

Избирательная частота поражения определенных органов свидетельствует о том, что преимущественным путем метастазирования трофобластических опухолей является гематогенный.

К группе высокого риска метастазирования опухолей трофобласта относят больных, у которых выявляются следующие факторы:

- уровень сывороточного в-ХГ выше чем 40 000 мМЕ/мл;

- заболевание длится более 4 мес;
- имеются метастазы в головной мозг.

Основанием для предположения, что трофобластические опухоли будут сопровождаться метастазированием, являются:

- длительная симптоматика заболевания;
- длительный латентный период;
- большие размеры матки;
- повторные лечебно-диагностические выскабливания стенок полости матки.

8. Диагностика трофобластической болезни

Для диагностики трофобластической болезни большое значение имеют сбор анамнеза и гинекологический осмотр.

Отмечается цианоз слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Матка неравномерно увеличена, ограничена в подвижности, содержит различной величины размягченные узлы. Пальпация матки может быть болезненной, что объясняется близким расположением или даже прорастанием серозного покрова матки опухолевыми массами из ее полости. Метастатические очаги во влагалище имеют вид темно-вишневых и кровоточащих образований, которые нередко приводят к профузным кровотечениям. В ряде случаев определяются лютеиновые кисты. Можно обнаружить инфильтраты в параметрии, что объясняется распространением опухоли на параметральную клетчатку и свидетельствует о далеко зашедшем процессе и тяжелом состоянии больной.

Гинекологический осмотр больных с трофобластической болезнью следует производить тщательно и очень бережно во избежание внезапного кровотечения или усиления уже имеющихся кровянистых выделений.

На основании данных анамнеза и гинекологического обследования можно только заподозрить трофобластическую болезнь. Нельзя с точностью определить характер трофобластической опухоли даже при обнаружении метастазов во влагалище или на шейке матки.

Ультразвуковое сканирование. Информативность метода -90%, специфичность -73 %, точность - 85 %.

Ультразвуковая диагностика пузырного заноса основывается на выявлении в полости матки при повышенной чувствительности прибора многочисленных эхокомплексов, напоминающих "снежную бурю", "губку". При использовании величин усиления сигналов, обычно применяемых для изображения плода, увеличенная полость матки выглядит как бы пустой. Этот акустический феномен обусловлен беспорядочной пролиферацией эпителия хориона с изменением его формы, расположения и образования жидкостных вакуолей, что превращает плодное яйцо в гроздевидный конгломерат неоднородной ультразвуковой плотности при исследовании с помощью серой шкалы.

По эхографическому изображению узлы трофобластических опухолей можно условно разделить на преимущественно солидного строения, смешанного и преимущественно сосудистого строения. Ультразвуковое изображение в достаточной степени отражает морфологические характеристики двух видов трофобластических опухолей.

При хорионкарциноме узел обычно солидного строения, по периферии определяются расширенные опухолевые сосуды, при пузырьном заносе имеются зоны повышенной васкуляризации в толще миометрия. В ряде случаев в пределах опухолевого узла наблюдаются гипо- и анэхогенные зоны неправильной формы диаметром до 1-1,5 см.

При пузырьном заносе в полости матки, чаще в области внутреннего зева, могут определяться жидкостные образования, напоминающие плодное яйцо, обусловленные скоплением крови или излившейся из пузырьков жидкости.

У некоторых женщин при наличии частичного пузырьного заноса удается выявить изображение плода. Ультразвуковая диагностика частичного пузырьного заноса трудна, особенно при небольшом объеме дегенеративных изменений хориона. При тщательном исследовании возможна визуализация дютеиновых кист, обычно двусторонних, много- или однокамерных, расположенных сбоку от матки.

Характерные ультразвуковые критерии пузырьного заноса чаще обнаруживаются после 12 нед. беременности. В более ранние сроки эхографические признаки заболевания недостаточно специфичны.

Дифференциальный эхографический диагноз следует проводить с миомой матки при вторичных изменениях в узле (отек, некроз) и неразвивающейся беременностью.

При сопоставлении клинических и ультразвуковых данных точность диагностики пузырьного заноса приближается к 100 %.

Цветовое доплеровское картирование. Служит существенным дополнением к обычному УЗИ. Позволяет выявлять опухолевые узлы даже тогда, когда при обычном УЗИ не удается четко визуализировать контуры патологического очага в структуре миометрия. Цветовое доплеровское картирование дает возможность необходимое число раз оценивать состояние сосудистого русла при трофобластических опухолях матки, а также эффективность проводимой терапии.

Цветовое доплеровское картирование позволяет визуализировать кровотоки в гипоэхогенных зонах и разделить их на участки некроза (без кровотока) и артериовенозные шунты (с кровотоком). Это особенно важно при субсерозном расположении опухоли, поскольку имеется угроза разрыва матки и внутрибрюшного кровотечения.

Четкая визуализация опухолевого очага в толще миометрия позволяет значительно снизить неоправданные повторные диагностические выскабливания матки.

При трофобластической болезни выявляются патологические опухолевые сосуды с низкими показателями пульсационного индекса и индекса резистентности.

В период латентности заболевания цветовое доплеровское картирование дает возможность выявить очаги повышенной васкуляризации в миометрии диаметром всего

10 мм. Это обстоятельство имеет неопределимое значение для ранней диагностики трофобластической болезни.

Для трофобластических опухолей солидного строения характерно агрессивное течение, в процессе которого быстро наступают выраженные некротические изменения опухолевой ткани.

В случае эффективности лечения размеры узлов прогрессивно уменьшаются. Структура их становится более гиперэхогенной, в дальнейшем на месте опухоли остается либо рубец, либо варикозно-расширенные сосуды, либо опухоль исчезает бесследно. Большинство опухолей солидного и смешанного строения оставляет после себя рубцовое изменение миометрия - при цветовом доплеровском картировании вблизи рубца обнаруживаются венозные сосуды незначительного диаметра. В дальнейшем рубец, как правило, исчезает полностью. На месте опухолей сосудистого строения образуются области расширенных сосудов (так называемые артериовенозные мальформации), которые могут оставаться в миометрии долгие годы. Цветовое доплеровское картирование в таких случаях регистрирует в этих областях сосуды с низкими значениями пульсационного индекса и индекса резистентности, но показатели в маточных артериях не снижены.

Рентгенологический метод. Гистеросальпингография. Рентгенологически хорионкарцинома проявляется зазубренностью и дефектами наполнения с четко очерченными либо смазанными контурами, свидетельствующими о наличии опухоли в полости матки или о ее внутримышечном расположении с прорастанием в полость матки.

У больных с деструктивным пузырьным заносом отмечается законтурное расположение контрастного вещества. Выраженность рентгенологических симптомов, характеризующих пузырьный занос по величине тени или изрезанности краев, зависит от объема опухоли. Специфических рентгенологических признаков, по которым можно провести дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной формами трофобластической болезни, не имеется.

При гистероскопии можно уточнить локализацию опухоли и определить протяженность поражения. В ряде случаев метод помогает уточнить диагноз, особенно при отрицательных данных гистологического исследования соскоба слизистой оболочки матки, а также гистероскопию применяют для контроля в процессе проведения химиотерапии.

Тазовая ангиография. Показана больным с подозрением на хорионкарциному и инвазивную форму пузырьного заноса, а также при уточненном диагнозе в случае необходимости назначения химиотерапии для контроля за ее эффективностью. Ангиография позволяет увидеть интрамурально и подслизисто расположенные узлы хорионкарциномы, уточнить их локализацию и размеры. Применение ангиографии при трофобластической болезни дает возможность установить существование увеличенных, расширенных спиральных артерий, впадающих в различного размера "озерца", которые представляют собой артериовенозные шунты, возникшие в результате патологического внутриопухолевого ангиогенеза.

Рентгенография грудной клетки. Устанавливает факт наличия и характер метастазов в легких, что позволяет судить о степени распространенности заболевания, хотя и не уточняет характера трофобластической опухоли. Принято производить повторное рентгенологическое исследование грудной клетки каждые 3 нед. в процессе лечения.

особенно если лечение ограничивается химиотерапией (динамическое наблюдение за регрессией или прогрессированием метастазов).

Гормональные исследования. Определение уровня ХГ в моче и в сыворотке крови. Для определения уровня ХГ используют биологические, иммунологические и радиоиммунологические методы.

Чувствительность иммунологического тестирования намного выше, чем биологического. Точность радиоиммунологического метода выше, чем биологического и иммунологического.

Известно, что продукция ХГ претерпевает отчетливые изменения во время беременности. Этот гормон при возникновении беременности может быть обнаружен в моче уже через неделю после ожидаемого срока менструации. Экскреция ХГ достигает максимальных значений между 40- 80-м днем беременности, причем пик экскреции колеблется между 100 000-500 000 ЕД/сут. Во II триместре экскреция ХГ снижается до 5000-1000 ЕД/сут. Поэтому, если экскреция ХГ к определенному периоду не снижается, то это является основанием, чтобы заподозрить наличие трофобластической болезни, чаще всего пузырного заноса.

Поскольку б-ХГ обладает перекрестной реактивностью с ЛГ, во избежание ошибок определяют в-ХГ, который используется в качестве маркера заболевания.

Наличие выраженных некротических изменений опухолевой ткани может приводить к уменьшению количества в-ХГ в крови, что создает ложное впечатление о наступающем выздоровлении.

Определение плацентарного лактогена. Для определения этого гормона используют иммунологические и радиоиммунологические методы.

Уровень ПЛ в крови у больных с трофобластической болезнью снижен. Поэтому при подозрении на пузырный занос, при котором уровень ХГ в крови и моче остается низким, определение ПЛ способствует установлению диагноза. Прогрессивное снижение уровня ПЛ свидетельствует о возможной трансформации в сторону злокачественного процесса.

Определение эстрогенов. Для определения ЭЗ используют упрощенные способы тестирования, основанные на калориметрическом и флюорометрическом методах. Существуют также радиоиммунологические методы определения ЭЗ в крови.

У больных с пузырным заносом экскреция ЭЗ резко снижается в пределах 11-166 мкг/сут. даже на 20-й неделе беременности, при хорионкарциноме определяются еще более низкие величины экскреции ЭЗ.

Определение хорионического тиреотропина. В редких случаях при трофобластической болезни отмечается избыточная продукция хорионического тиреотропина.

Определение б-фетопротеина. При возникновении пузырного заноса концентрация этого белка снижается.

Гистологическое исследование. Гистологическая верификация является одним из основных методов диагностики, позволяющим установить не только факт наличия

трофобластической болезни, но и уточнить характер опухоли. Однако патоморфологическая диагностика трофобластических опухолей представляет определенные трудности.

Затрудняет диагностику недостаточно тщательное выполнение выскабливания. В биопсийном материале нередко отсутствует опухолевая ткань или взята только поверхностная, некротизированная часть опухоли, что может быть связано с тем, что узел опухоли залегает глубоко в миометрии (например, интрамуральные и субсерозные узлы хорионкарциномы недоступны для исследования с помощью кюретажа).

При исследовании соскобов, гистологическая картина которого похожа на хорионкарциному, в частности при наличии большого количества некротизированной ткани или пластов пролиферирующего хориального эпителия, обязательным условием является исследование большого числа срезов.

При повторных выскабливаниях, в которых нередко возникает необходимость, гистологическая идентификация трофобластической болезни еще более затруднена. К тому же существует реальная опасность, ведущая к распространенности опухолевого процесса.

В сложных случаях диагностики необходимо учитывать следующие клинические признаки и гистологические особенности соскоба, которые в сочетании могут указывать на хорионкарциному: маточные кровотечения после родов, аборт при отсутствии остатков плодного яйца; разрастания хориального эпителия при отсутствии ворсин особенно после 3 мес беременности; обширные участки распада ткани в соскобе, особенно при наличии скоплений хориального эпителия; массивные разрастания полиморфного цитотрофобласта; большое число фигур митоза в клетках Лангханса.

При исследовании удаленной матки или метастаза диагноз обычно не вызывает сомнения.

Дифференциальный диагноз хорионкарциномы следует проводить с плацентарным полипом. При плацентарном полипе кровотечение обычно возникает через 4-6 нед после аборта или родов, что связано с нарушением целостности вновь образованных сосудов в полипе.

9. Лечение трофобластической болезни

Химиотерапия

С момента внедрения в практику антиметаболитов химиотерапия стала основным методом лечения злокачественной трофобластической.

Показания к химиотерапии следующие:

- Гистологический диагноз хорионкарциномы.
- Наличие метастазов.
- Стабильный или повышающийся уровень сывороточного (3-ХГ после удаления пузырного заноса).

- Повышение уровня в-ХГ после предварительного возвращения его к норме.

Активными химиопрепаратами против злокачественной трофобластической болезни являются метотрексат, дактиномицин, алкилирующие препараты, цисплатин и 5-фторурацил.

Выбор режима лечения в настоящее время осуществляется с учетом степени риска развития резистентности опухоли к химиотерапии по шкале ВОЗ.

У больных с трофобластической болезнью выделены 3 степени риска развития резистентности: низкая, умеренная, высокая. В зависимости от степени риска лечение варьирует от монокимиотерапии до интенсивных режимов полихимиотерапии.

Общее количество баллов определяется путем суммирования количества баллов для каждого прогностического признака. При общем количестве баллов менее 5 риск развития резистентности опухоли низкий, 5-7 баллов - умеренный и при сумме баллов, равной 8 и более - высокий.

Неметастазирующая трофобластическая болезнь. Методом выбора является монокимиотерапия метотрексатом или дактиномицином. От 80 до 90 % больных могут быть излечены одним препаратом, в остальных необходимо проведение вторичного курса.

В целях создания возможностей для увеличения дозы метотрексата и снижения токсичности вместе с метотрексатом используют фолиевую кислоту. Метотрексат в дозе 1 мг/кг массы тела назначают внутримышечно в 1, 3, 5 и 7-й день, а фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут назначают на 2, 4, 6 и 8-й день. Курсы повторяют, как только больная восстанавливается после предыдущего курса.

Метастазирующая трофобластическая болезнь. При трофобластической болезни низкой степени риска используется такая же тактика лечения, как и при неметастазирующей. При высокой степени риска наиболее часто применяют сочетание метотрексата, дактиномицина и хлорамбуцила или циклофосфида.

Для больных с I-II стадией заболевания рекомендуется следующее.

- В качестве первой линии химиотерапии: метотрексат (по 20 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 дня); дактиномицин (по 500 мкг внутривенно через день). Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

- В качестве второй линии химиотерапии в случае возникновения резистентности опухоли к предыдущему лечению: цисплатин (по 100 мг/м² внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии - в 1-й день); этопозид (по 150 мг внутривенно капельно на 2, 3, 4, 5, 6-й день). Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

Для больных с III-IV стадией заболевания применяют:

- цисплатин (по 100 мг/м² внутривенно капельно с водной нагрузкой и на фоне противорвотной терапии);

- метотрексат (по 20 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180-200 мг);

- дактиномицин (по 500 мк внутривенно капельно через день);
- винкристин (по 1,5 мг внутривенно 1 раз в неделю).

Курсы повторяют каждые 2-3 нед при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов.

Химиотерапия продолжается до тех пор, пока уровень (З-ХГ в сыворотке крови падает до нормального уровня. После этого проводят еще 1-3 цикла. В последнее время используется чувствительная реакция на (З-ХГ, и эти дополнительные курсы могут не потребоваться у больных с низкой степенью риска. Для больных из группы высокого риска рекомендуется проведение 2-6 дополнительных циклов химиотерапии.

Оперативное лечение

Методы эвакуации пузырного заноса: выскабливание стенок полости матки или вакуумэксхолеация, в редких случаях - надвлагалищная ампутация или экстирпация матки. Гистерэктомия является важным компонентом в лечении трофобластической болезни.

Показаниями к операции служат:

- Устойчивость к химиотерапии или токсичность при заболевании, ограниченном пределами матки.
- Такие осложнения, как влагалищные кровотечения, перфорация матки, инфекция.
- Пожилые, много раз рожавшие больные с локальным процессом.

Лучевая терапия

У больных с метастазами в печень или головной мозг могут развиваться кровоизлияния вследствие некроза опухоли при химиотерапии. В таких случаях дистанционное облучение в дозе 20 Гр за 10-14 фракций показано в сочетании с полихимиотерапией. При проведении облучения с целью предотвращения или уменьшения отека головного мозга необходимо проводить дегидратационную терапию.

Последующее наблюдение

Все больные должны наблюдаться ежемесячно с исследованием уровня ХГ по меньшей мере в течение первого года. Через год больные с высокой степенью риска должны обследоваться дважды в год в течение 5 лет, а затем ежегодно. Уровень в-ХГ проверяют при каждом визите.

Оптимальный срок наступления беременности - не менее 1 года после последнего профилактического курса химиотерапии для пациенток с I-II стадией заболевания и 1,5 года - для пациенток с III-IV стадией. Вариантом предохранения от нежелательной и несвоевременной беременности для женщин, перенесших трофобластическую болезнь, является гормональная контрацепция. При этом регулируется и нормализуется функция яичников, нарушенная вследствие перенесенного заболевания и/или проводимой химиотерапии.

Препараты, применяемые для лечения трофобластической болезни, не влияют на хромосомный набор матери и ребенка, что подтверждено результатами цитогенетических исследований.

10. Прогноз

С помощью химиотерапии могут быть излечены 100 % больных с неметастазирующим заболеванием и 70 % и более больных с высокой степенью риска. Хорионкарцинома яичников плохо поддается химиотерапии, прогноз почти всегда плохой.

Ухудшает прогноз заболевания наличие метастазов.

Основной фактор прогноза - длительность существования хорионкарциномы. Причем особенность ее в отличие от многих форм гинекологического рака заключается в том, что промедление с началом лечения всегда происходит по вине врачей и связано с их низкой квалификацией.

Список литературы

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Кулакова В.И., Савельевой Г.М., Манухина И.Б., 2009 г.
2. Научная статья «Трофобластическая болезнь» В.В. Кузнецов, д.м.н., профессор, Л.А. Мещерякова, д.м.н., с.н.с., В.П. Козаченко, д.м.н., в.н.с., отделение гинекологическое 18.08.2008 г.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология (4-е издание) изд.: Москва ГЭОТАР.
4. Айламазян Э.К. Гинекология. Изд.: СпецЛит Санкт-Петербург.

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой производственной практики «Производственная клиническая практика модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия

3 группы

Никаева Шамиля Ильясовича

на тему:

« Трофобластическая болезнь»

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники, оформленные в соответствии с требованиями, но раскрытие темы с недочетами.

В целом работа заслуживает хорошей оценки.

Оценка 86 баллов (хорошо)

РЕЦЕНЗЕНТ:  (Солтыс П.А.)