

Научно-практическая конференция «НИЖЕГОРОДСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Рациональна тактика ведения больных с пузырным заносом

**Качалина Т. С., д.м.н., профессор кафедры акушерства и
гинекологии ПИМУ, Заслуженный врач России**

Нижний Новгород

10 апреля 2019г.

Трофобластическая болезнь (трофобластические опухоли, трофобластические неоплазии) обобщает группу взаимосвязанных форм патологических состояний трофобласта: полный и частичный пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (1,2)

Трофобластическая болезнь – сборное понятие, включающее группу доброкачественных и злокачественных новообразований трофобласта.

Заболевание относится к редким (1-2,5 % среди злокачественных новообразований женских половых органов) и развивается преимущественно в детородном возрасте(3).

1. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Практ. Онкол.- 2008.-Т.9.-№3.-С.160-170
2. Цип И.П. Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения // Вопр. онкол.-2014.-Т.60.-№3.-С.396-401.
3. Lurain Y.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trofoblastic disease, and management of hydatidiform mole // Am J. Obstet. Gynecol.- 2010.-vol. 203.-P. 531-539

Наиболее часто в клинической практике встречаются доброкачественные формы ТББ- **полный и частичный пузырный занос** (1,2)

Причина повышенного внимания онкологов к ПЗ обусловлена тем, что последний может инициировать злокачественную трофобластическую опухоль – хориокарциному (3,4)

1. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Прак. Онкол.- 2008.-Т.9.-№3.-С.160-170
2. Цип И.П. Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения // Вопр. онкол.-2014.-Т.60.-№3.-С.396-401.
3. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease // Gynecol. Oncol. – 2013.- Vol.128.-P. 3-5.
4. Secki M.J, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up // Ann. Oncol.- 2013. –Vol.24(Suppl.6).-P.39-50.

В практической медицине актуальна проблема **первичной диагностики хориокарциномы** , что обусловлено невысоким уровнем знаний врачей о данной патологии , а так же отсутствием налаженной системы мониторинга за больными, перенёсшими пузырный занос (1)

Для улучшения качества оказания медицинской помощи этой категории больных в 2011 году Европейское общество лечения трофобластической болезни (EOTTD) выступило с инициативой создания **единого европейского «протокола диагностики и лечения трофобластической болезни беременности (пузырного заноса и злокачественных трофобластических опухолей)»**(2)

В последнем руководстве ESMO 2013 по диагностике, лечению и наблюдению больных с ТББ полный и частичный пузырный занос отнесены к **предраковым состояниям** (3)

1. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни // Практ. Онкол.- 2008.-Т.9.- №3.-С.160-170
2. Van Trommel N.E., Goldfier F., Lybol C. et al. Introduction of a Pan European initiative to improve clinical management of GTD in Europe: European Organization for Treatment of Trophoblastic Disease // CME J.-2011.-62p.
3. Цип И.П. Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения // Вопр. онкол.-2014.-Т.60.-№3.-С.396-401.

Гистологическая классификация трофобластической болезни (ВОЗ ,2000)

1. Пузырный занос:
 - а) полный пузырный занос
 - б) частичный пузырный занос
2. Инвазивный пузырный занос
3. Хориокарцинома
4. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа
5. Эпителиоидная трофобластическая опухоль

Пузырный занос

Общими чертами полного и частичного пузырного заноса является общий или частичный отек плацентарных ворсин и гиперплазия трофобласта.

При полном пузырном заносе имеется гиперплазия как синцитиотрофобласта, так и цитотрофобласта. При частичном пузырном заносе гиперплазии подвергается только синцитиотрофобласт.

Полный пузырный занос (ППЗ)- патологический продукт зачатия без эмбриона или плода (плод погибает до формирования маточно-плацентарного кровотока). Злокачественная трансформация полного пузырного заноса выявлена в 20% случаев.

Частичный пузырный занос (ЧПЗ) –патологический продукт зачатия с наличием эмбриона или плода , который погибает при прогрессировании пузырного заноса. Выявление его возможно в сроке от 9 до 34 недель беременности. Доказана возможность его злокачественной трансформации - до 5% (1).

Инвазивный пузырный занос

ИПЗ- опухолевидный процесс, характеризующийся гиперплазией трофобласта с инвазией в миометрий.

Несмотря на способность его к отдаленному гематогенному метастазированию (20-40% наблюдений) ИПЗ нельзя расценивать как истинную злокачественную опухоль, так как возможна его полная спонтанная регрессия. ИПЗ может быть следствием как полного , так и частичного пузырного заноса.

1. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь // В кн. Клиническая онкогинекология.- М.-Медицина.-2016.-с.315-323.

Эпидемиология ПЗ

ПЗ носит спорадический характер, однако описаны случаи рецидивирующего семейного ПЗ, ассоциированные с ранее неизвестным видом мутаций генов № LRP7 (1).

Заболеваемость частичным пузырным заносом составляет 3 случая на 1000 беременностей, полным ПЗ 1-3 случая на 1000 беременностей.

Доказанные этиологические факторы ПЗ (2).

- Возраст матери (риск развития заболевания более высок у женщин младше 16 лет- в 20 раз и старше 40 лет в 200 раз, чем у женщин репродуктивного возраста)
- Многократные роды , многократные прерывания беременности
- ПЗ в анамнезе (после одного полного или частичного ПЗ риск повтора составляет 1% после двух ПЗ достигает 15-20% и не снижается при смене партнера
- позднее менархе
- Использование контрацептивов в анамнезе или продолжение приема ОК во время беременности
- Тиреотоксикоз
- Близкородственные браки

1. Secki M.J, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up // Ann. Oncol.- 2013. –Vol.24(Suppl.6).-P.39-50.
2. Secki M.J.,et al. Gestational trophoblastic disease // Lancet.-2010.-Vol..376.-P.717-729.●

Причины пузырного заноса

Пузырный занос развивается в результате хромосомных гестационных нарушений (1).

Полный вариант пузырного заноса возникает при потере материнских генов и дублировании гаплоидного набора отцовских генов (однородительская дисомия при которой кариотип зиготы 46 XX) либо при одновременном оплодотворении двумя сперматозоидами неполноценной безъядерной яйцеклетки (кариотип зиготы 46 XY , 46XX).

Для частичного пузырного заноса характерна триплодия. При частичном пузырном заносе у плода часто отмечаются множественные пороки развития (гидроцефалия, синдактилия).

1) Цип И.П. Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения // Вопр. онкол.-2014.-Т.60.-№3.-С.396-401.

Клиника пузырного заноса

- Субъективные признаки беременности
- Увеличение размеров матки (превышает размеры беременной матки по первому дню последней менструации)
- Кровотечение (в 100% случаях)
- Схваткообразные боли в животе (50%)
- Неукротимая рвота беременных (20-30%)
- Артериальная гипертензия , преэклампсия (10-30%)
- Явления гипертиреоза : теплая кожа, тахикардия, тремор, увеличение щитовидной железы (2-7%)
- Двухсторонние лютеиновые кисты яичников (50%)

Классическая клиника гиперстимуляции яичников развивается крайне редко (1)

Осложнения пузырного заноса

- Массивное кровотечение, в том числе и внутрибрюшное (при перфорации матки инвазивным пузырным заносом)
- Эмболии элементами пузырного заноса
- Некроз ткани пузырного заноса
- Перекрут, разрыв лютеиновой кисты
- Малигнизация

1. Цип Н.П., Воробьева Л.И. Мониторинг больных после удаления пузырного заноса // Клин. Онкол.-2012.- №8(4).-С.81-84.

Факторы риска по малигнизации пузырного заноса (1,2)

- Возраст пациентки старше 40 лет
- Позднее менархе
- Большое количество беременностей
- Если предыдущая беременность завершилась родами
- Несоответствие размеров матки сроку беременности
- Двухсторонние лютеиновые кисты
- Если концентрация ХГ перед эвакуацией ПЗ выше 100000 МЕ/л

Молекулярно-биологические факторы прогноза агрессивного течения ПЗ:

- Повышенная экспрессия онкогенов и их продуктов в клетках ПЗ
- Ослабление процессов апоптоза в клетках ПЗ

- 1) Новикова Л.А. , Григорова Т.М. Хорионэпителиома матки.-М.медицина.-1968.-140с
- 2) ● Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь – М.медицина.-1985.-107с ●

Диагностика пузырного заноса

Диагностика пузырного заноса основана на **комплексной оценке** основных и дополнительных методов исследования (1):

- Анамнез заболевания
- Жалобы
- Данные гинекологического осмотра
- Современная УЗ-диагностика с применением высокочастотных трансвагинальных датчиков позволяет получить изображение матки ,придатков высокого качества и на основании разработанных УЗ-признаков ,предположить характер патологии трофобласта (простой пузырный занос, инвазивный пузырный занос, хориокарцинома)
- морфологическое исследование – как правило, у морфолога диагностика пузырного заноса не вызывает сомнений

Однако, существуют случаи «нераспознанного» пузырного заноса, что имеет место при пузырном заносе в ранние сроки (до 8 недель), когда информативность УЗИ и морфологического исследования значительно ниже (2)

Это одна из причин поздно диагностированных ЗТО, инициированных пузырным заносом.

1. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластическая болезнь // В кн. Клиническая онкогинекология.- М.-Медицина.-2015.-с.277-315.
2. Цип И.П. Пузырный занос и трофобластические опухоли. Стандарты и инновации диагностики и лечения // Вопр. онкол.-2014.-Т.60.-№3.-С.396-401

Диагностика пузырного заноса

- Исследование хорионического гонадотропина в крови
ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты. Первый триместр характеризуется прогрессивным ростом ХГ в крови к 10-11 неделям беременности (не выше 150000 МЕ/л), а после 11-12 недель беременности отмечается постепенное его снижение.

Повышение уровней ХГ, не связанное с развивающейся беременностью свидетельствует о возникновении трофобластической опухоли (исключение составляют герминогенные опухоли яичников).

Диагностическая чувствительность ХГ при трофобластической болезни близка к 100%.

Сложности УЗ-диагностики и морфологической диагностики ПЗ в ранние сроки диктует необходимость тщательного контроля уровней ХГ после завершения любой беременности.

Диагностические критерии трофобластической болезни во время беременности:

- Отсутствие снижения уровней ХГ в сыворотке крови после 12 недель беременности, а затем их повышение
- Снижение уровней альфа-фетопротеина в сыворотке крови после 11 недель беременности (в норме альфа-фетопротеин с 11 недель беременности начинает прогрессивно увеличиваться)

Лечение пузырного заноса

Лечение пузырного заноса **хирургическое** и предусматривает удаление опухолевых масс из полости матки путем вакуум-аспирации (доказательный уровень IV,A) с последующим кюретажем стенок матки под контролем УЗИ.

Ткань, полученную при аспирации и кюретаже, отправляют на **гистологическое исследование**. В экстренных ситуациях (угрожающее жизни кровотечение, тяжелая преэклампсия) показано **малое кесарево сечение**.

При частичном пузырном заносе в малые сроки беременности используется его **хирургическая эвакуация**.

Наличие плода, как правило, требует использования **медикаментозного метода прерывания беременности**.

Пациенткам с резус-отрицательным фактором после эвакуации частичного ПЗ показано введение антирезус-иммуноглобулина (доказательный уровень IV,A) -(1)

Стандартные протоколы, определяющие показания к повторному выскабливанию полости матки не приняты, так как второе выскабливание обычно не предотвращает необходимость последующей химиотерапии. ESMO рекомендует **согласовать его целесообразность** с трофоблатическим центром (доказательный уровень IV,A).

Согласно рекомендациям ESMO(1), хирургическое лечение при лютеиновых кистах показано лишь в urgentных случаях (разрыв кисты, перекрут ножки кисты). Лютеиновые кисты регрессируют в течение 8-16 недель после эвакуации ткани ПЗ.

1. Secki M.J, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol.- 2013. –Vol.24(Suppl.6).-P.39-50.

Мониторинг после удаления пузырного заноса

- **Еженедельное** исследование сывороточного уровня ХГ до получения 3 отрицательных результатов ,а затем **ежемесячное** определение ХГ до 12 месяцев. После адекватного удаления пузырного заноса уровень ХГ прогрессивно снижается и нормализуется чаще к 8-10 неделям , в отдельных случаях к 14-16 неделям

Следует отметить, что **после родов** уровни ХГ приходят к следовым через 12-14 дней , после **аборта и выкидыша** через 4-5 недель.

6-10 % больных после эвакуации пузырного заноса нуждаются в профилактической цитостатической терапии. Она проводится , если показатели ХГ в крови **через 5-6 недель после эвакуации пузырного заноса** превышают 20.000 МЕ/л.

Препаратом выбора для профилактической цитостатической терапии может быть актиномицин D (по 12 мкг на 1 кг веса в сутки в течение 5 дней)
Профилактическая химиотерапия снижает риск развития хориокарциномы из пузырного заноса в 17,7 раза(1)

1. Нечаева И.Д., Семеновский А.В.//в кн. Руководство по онкогинекологии – л.медицина.- 1989.-С.364-384

Мониторинг после удаления пузырного заноса

Плато или увеличение ХГ в 3 последующих исследованиях свидетельствует о развитии злокачественной трфобластической опухоли, которая диагностирована своевременно и имеет низкий риск резистентности. Таким пациенткам назначается монокимиотерапия , которая обладает высокой эффективностью и низкой токсичностью.

- УЗИ органов малого таза через 2 недели после эвакуации пузырного заноса, далее – ежемесячно до нормализации уровней ХГ
- Рентгенограмма легких после эвакуации пузырного заноса и через 4 и 8 недель при динамическом снижении ХГ
- Обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после пузырного заноса

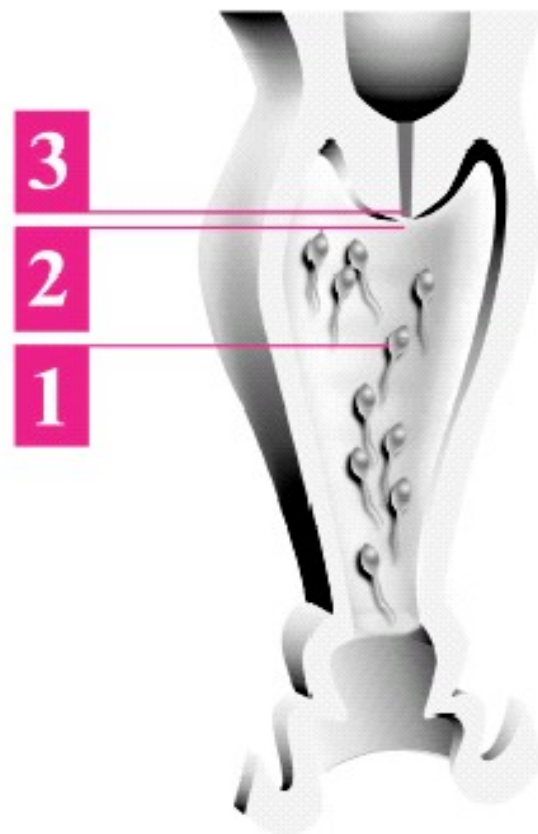
Беременность возможна через 1 год после нормализации уровней ХГ в крови, при проведении профилактической цитостатической терапии после эвакуации пузырного заноса – через год после ее завершения.

Предпочтение имеют барьерные методы контрацепции и спермициды.

Принцип действия Фарматекса:

1. Блокирует проникновение спермы в шейечную слизь
2. Создают химико-механический барьер в области влагалища и шейки матки на пути спермы

ФАРМАТЕКС®



- 1 Обездвиживает и разрушает сперматозоиды
- 2 Образует барьер в шейке матки
- 3 Коагулирует цервикальную слизь и прекращает миграцию сперматозоидов

Фарматекс показания к применению

Местная контрацепция для любой любой женщины репродуктивного возраста, не имеющей к этому противопоказания, а также в случаях:

- Наличия временных или абсолютных противопоказаний к применению пероральных контрацептивов или внутриматочной спирали (ВМС)
- В период после родов и во время кормления грудью
- После прерывания беременности
- В период, предшествующий менопаузе
- При необходимости эпизодического предохранения от беременности
- При постоянном использовании пероральных контрацептивов в случае пропуска или опоздания в приеме таблетки
- В качестве дополнительного метода контрацепции

ФАРМАТЕКС®: клинически доказанная эффективность

97,1% эффективности

Мультицентровое клиническое исследование¹
9 центров планирования семьи в Испании
653 женщины / 9517 менструальных циклов

97,6% эффективности

Мета-анализ²

15 клинических исследований, проведенных во Франции и других
странах Европы 3 037 женщины / 32 218 менструальных циклов

* При условии правильного использования ФАРМАТЕКСА®.

1. Mendez F. Use effectiveness of a spermicidal suppository containing benzalkonium chloride. Contraception. 1986;34 (4):353-62.

2. Marmor D. La contraception locale spermicide. Spermicidal intravaginal contraception. Gynecol Obstet Fertil. 2001; 29:705- 13.

97,1

ФАРМАТЕКС® – наиболее низкий ИП
при идеальном использовании среди
всех барьерных методов



ФАРМАТЕКС
®

ИП = 1,2 – 1,4

Наиболее сложная , не внесенная в международный протокол по диагностике и лечению трофобластической болезни ЕОТТВ проблема – **алгоритм лечения и наблюдения женщин с беременностями , осложнёнными ПЗ.**

Двойня , состоящая из полного ПЗ и жизнеспособного плода – редкая беременность , наблюдаемая в 1 случае на 20000-100000 беременностей(1).

Существует мнение, что увеличение числа двоен, состоящих из нормально развивающихся плодов и ПЗ может быть связано с **индукцией овуляции.**

Некоторые авторы считают, что такие беременности **должны быть прерваны** (2), однако имеются мнения о возможности вынашивания таких беременностей **при желании женщины и отсутствии аномалий плода.** (3) При этом в **29%** случаев выявлена **злокачественная трансформация** пузырного заноса.

После родов необходимо **тщательное гистологическое исследование последа.** Наблюдение за женщинами после родоразрешения или прерывания беременностей , осложненных пузырным заносом, проводится в соответствии с алгоритмом мониторинга больных после эвакуации пузырного заноса из полости матки.

1. . Secki M.J, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up // Ann. Oncol.- 2013. –Vol.24(Suppl.6).-P.39-50.
2. Soper J. Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под. Ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т .Крисмана / Пер. с англ. Под ред. Е.Г. Новиковой.- М.: Практ. Мед. – 2012.- Т.2- С.180-190
3. Цип Н.П. Трофобластическая болезнь беременности. Практическая онкогинекология / Под. Ред. Проф. Л.И. Воробьевой – К., 2012. – Гл.6. – С.139-174

Таким образом , своевременная диагностика и эвакуация пузырьного заноса , грамотный мониторинг после удаления пузырьного заноса с определением ХГ в сыворотке крови позволяет своевременно диагностировать инициированную пузырьным заносом хориокарциному и излечить больных с меньшими экономическими затратами, сохранив подавляющему большинству из них высокое качество жизни и возможность деторождения.