МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦИЕНТОК С ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Игорь Лахно

Уважаемые коллеги! Позвольте представить вашему вниманию обзор рекомендаций по ведению женщин с трофобластической болезнью. Патология давно и хорошо знакома акушерам-гинекологам. Выполение международных стандартов требует наличие комплекса клинических, лабораторных и инструментальных методов, а также качественного патоморфологического исследования материала. Но диагностика зачастую далека от идеала. Поэтому необходимо четко знать формы заболевания, чтобы вовремя начать лечение или, наоборот, избежать ненужной агрессии

Иногда клиническая картина нетипична. Поскольку каждая беременность (в том числе и эктопическая) может быть связана с проявлением трофобластической болезни, настороженность является важным фактором успеха. В части случаев это заболевание не является приговором для пациентки и ее репродуктивной функции. Поэтому врач должен знать многое об особенностях течения этой болезни и возможных рецидивах в будущем.

Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) – группа заболеваний, которая включает в себя редкие опухоли человека, связанные с наличием аномальной дифференцировки трофобласта [1–3]. В этих ситуациях ткань трофобласта становится нечувствительной к регуляторным механизмам, обеспечивающим контролируемый рост и инвазию. В результате возникают: частичный или полный пузырный занос, инвазивный (деструирующий) пузырный занос, гестационная хориокарцинома, трофобластические опухоли плацентарного ложа (ТОПЛ) и эпителиальные опухоли трофобласта (ЭОТ). За исключением первых двух нозологий, все остальные формы заболевания являются злокачественными и относятся к гестационной трофобластической неоплазии (ГТН) [1-4].

Частота ГТБ составляет 1:200-1000 беременностей. При этом после живорождения ГТБ возникает с частотой 1:50 000. ГТБ чаще встречается у жительниц Азии, женщин в возрасте до 15 и после 45 лет [4–6].

Аномальная ткань трофобласта у больных ГТН может длительно существовать и пролиферировать в мышечном слое матки или в любом другом месте организма женщины. ГТН может являться следствием пузырного заноса (60%), самопроизвольного или искусственного аборта (30%) и обычной маточной или эктопической беременности (10%). ГТН проявляется в большинстве наблюдений персистирующим уровнем β-ХГЧ после элиминации пузырного заноса [3, 4]. Симптоматика может варьировать от маточного кровотечения до метаболических нарушений, вызванных тиреотоксикозом под влиянием высокого уровня β-ХГЧ. Лютеиновые кисты яичников также связаны с гиперстимуляцией β-ХГЧ. Цветное допплеровское картирование может быть использовано для диагностики этих опухолей, так как они обычно характеризуются избыточной васкуляризацией [5–7].

Пузырный занос является результатом аберрантного процесса зачатия. Полный пузырный занос возникает, когда единственный сперматозоид с гаплоидным набором хромосом (23X) оплодотворяет яйцеклетку, не содержащую хромосом с формированием зиготы без материнской генетической информации. Это приводит к диплоидному набору (наиболее часто 46XX) при полном пузырном заносе. В редких случаях хромосомный набор 46XY может быть следствием оплодотворения генетически пустой яйцеклетки двумя разными сперматозоидами. В противоположность этому, неполный пузырный занос всегда имеет триплоидный хромосомный набор (46XXX, 46XXY и 46XYY), происходящий вследствие оплодотворения нормальной яйцеклетки двумя сперматозоидами. Иногда неполный пузырный занос характеризуется тетраплоидией или мозаицизмом [7–11]. Пузырный занос одного из плодных яиц при многоплодной беременности является сложной диагностической дилеммой и не имеет научно и практически доказанной тактики ведения [6].

Большинство беременностей с пузырным заносом полностью завершаются после хирургической эвакуации. Однако персистенция или озлокачествление отмечено в 0,5–4% при частичном пузырном заносе и 15–25% при полном пузырном заносе [10–14]. Персистирующая ГТБ обычно представлена возрастанием концентрации β-ХГЧ после прерывания беременности, а также кровотечением из половых путей и болями внизу живота [13, 14].

Развитие хориокарциномы чаще возникает при полном пузырном заносе — в 25–50% случаев. Также возможно развитие хориокарциномы в течение года после обычного (не связанного с пузырным заносом) аборта или после обычной беременности (25–50%). Клиническая картина может включать кровотечения из влагалища, наличие опухолей в малом тазу, симптоматику отдаленных метастазов в печень, легкие или головной мозг. Уровень β-ХГЧ всегда повышен [8].

ТОПЛ возникают очень редко. Они характеризуются медленным ростом через несколько лет после пузырного заноса, обычного аборта или срочных родов. Обычно ТОПЛ проявляются в большей мере гинекологической симптоматикой, чем проявлениями метастатических процессов. Иногда у пациенток развиваются гиперпролактинемия и нефротический синдром. У больных ТОПЛ уровень β-ХГЧ не связан с объемом опухоли [6–8]. Эволюция ТОПЛ отличается от других ГТН. Любой рецидив требует исключения ТОПЛ. Обычным лечением является гистерэктомия [6, 7].

ЭОТ являются отдельной группой ГТБ. Возникают редко и происходят из промежуточных клеток трофобласта. ЭОТ дифферен-

цируют с хориокарциномой, ТОПЛ и раком шейки матки. Гистологический тип ЭОТ должен быть установлен только патоморфологом, имеющим опыт в данной области. ЭОТ характеризуются длительным интервалом после предшествующей беременности и наиболее часто следует после срочных родов [8]. Уровень β-ХГЧ значительно ниже, чем при пузырном заносе. Поведение ЭОТ значительно менее агресивное, чем у хориокарциномы, но способность к метастазированию аналогична ТОПЛ. Основным методом лечения является гистерэктомия, так как ЭОТ резистентны к химиотерапии. Высокий митотический индекс, атипия и сосудистая инвазия определяют неблагоприятный прогноз [6, 7].

Ведение пациенток с ГТБ подразумевает выполнение определенной последовательности мероприятий. Подозрение на пузырный занос в ранние сроки беременности основывается на ультразвуковых характеристиках («снежная буря»), наличии кровотечений, рвоты, аномально повышенной концентрации β-ХГЧ.

Во II триместре обращает на себя внимание увеличение матки, опережающее срок беременности, симптомы преэклампсии, гипертиреоидизма, проявления метастазов в легкие или головной мозг [1–6]. Предпочтительно удаление пузырного заноса путем вакуум-аспирации. Введение сокращающих препаратов следует избегать, так как они повышают риск эмболии у данной категории больных [4, 6]. Необходимо проведение исследования функции щитовидной железы, печени, коагулограммы и рентгенографии органов грудной полости [15–17]. Пациенткам с резус-отрицательным типом крови необходимо введение анти-D иммуноглобулина.

Если гистологическое исследование подтвердило наличие полного или частичного пузырного заноса, то пациентка должна быть информирована врачом о диагнозе, необходимости последующего наблюдения, рекомендуемом интергенетическом интервале, риске ГТД при последующих беременностях В последующем пациентке проводится исследование сывороточной концентрации β-ХГЧ еженедельно трижды, а затем ежемесячно. При частичном пузырном заносе досточно трех еженедельных исследований, а при полном – продолжают тестирование ежемесячно в течение полугода [17]. Если в первые три недели отмечено возрастание уровня β-ХГЧ на 10% и более, снижение β-ХГЧ за этот же период менее, чем на 10%, или сохраняется повышенная концентрация через полгода, пациентку рассматривают как больную ГТН и направляют к онкогинекологу [1–4, 17].

При благоприятном исходе пациентке необходимо знать, что беременность должна быть осознанным выбором, способность к зачатию не нарушена и риск повторного пузырного заноса 1:70. Поэтому необходимо рекомендовать проведение УЗИ на раннем сроке беременности и мониторинг уровня β-ХГЧ на протяжении полугода после завершения каждой последующей беременности [18–20].

При получении гистологического подтверждения хориокарциномы, ТОПЛ или ЭОТ, а также при наличии симптомов метастазирования опухоли необходимо проведение компьютерной томографии головы, грудной клетки, брюшной полости и малого таза. При наличии клиники поражения легких или головного мозга проводят МРТ черепа и грудной клетки [17]. Для дальнейшего ведения пациентку следует направить к онкогинекологу.

Данные международных консенсусов позволили выделить следующие рекомендации для клинического использования [1–4, 15–17]:

- необходимо проведение теста на беременность при наличии постоянных или нерегулярных маточных кровотечений после завершения беременности;
- ГТН наиболее часто локализуется в сводах влагалища или субуретрально. Ввиду избыточной васкуляризации опухоли биопсия не проводится;
- вакуум-аспирация является предпочтительным методом эвакуации пузырного заноса. Эта операция должна быть проведена опытным акушером-гинекологом;
- повторная вакуум-аспирация полости матки может быть проведена при сохраняющихся кровянистых выделениях (кровотечении). Хотя 70% составляет вероятность необходимости проведения химиотерапии и 8% – риск перфорации матки. В дальнейшем для определения локализации источника кровотечения возможно использование гистероскопии;
- повторные эвакуации не рекомендованы при повышении концентрации β-ХГЧ более 5000 МЕ/л или при наличии метастазов;

- весь материал из матки должен быть отправлен для гистологического исследования;
- необходимо исследование хромосомного набора (плоидии) и тестирование на P57 для дифференциальной диагностики полного и частичного пузырного заноса;
- для подготовки шейки матки к эвакуации пузырного заноса следует использовать простагландины;
- следует избегать использования окситоцина до полной эвакуации пузырного заноса;
- необходимо проведение профилактики резус-сенсибилизации анти-D иммуноглобулином;
- во избежание перфорации матки введение ВМС возможно только через полгода на фоне отсутствия концентрации β-ХГЧ;
- мониторинг уровня β-ХГЧ и консультирование после эвакуации пузырного заноса проводится акушером-гинекологом;
- определение сывороточной концентрации β-ХГЧ проводят еженедельно трижды при частичном пузырном заносе и продолжают ежемесячно в течение полугода при полном пузырном заносе;
- при возрастании уровня β-ХГЧ на 10% и более в течение 3 недель наблюдения, при снижении β-ХГЧ за этот же период менее, чем на 10%, пациентку рассматривают как больную персистирующей ГТД и направляют к онкологу;
- следует избегать беременности в течение всего периода наблюдения путем назначения комбинированных оральных контрацептивов;
- наличие диагностированной хориокарциономы или ТОПЛ требует ления у онкогинеколога;
- лечением ТОПЛ является гистерэктомия;
- наличие рецидива свидетельствует о ТОПЛ;
- пациентки, которые получали химиотерапию по поводу инвазивного пузырного заноса, имеют повышенный риск осложнений беременности в течение одного года после завершения лечения;
- долговременных последствий химиотерапии не существует;
- при последующей беременности существует низкий риск (1:70) повторного пузырного заноса. Поэтому необходим мониторинг уровня β-ХГЧ после каждой последующей беременности в течение полугода;
- если пациентка завершила репродуктивную историю (больше не хочет иметь детей), то гистерэктомия является обоснованным методом лечения, снижающим необходимость проведения химиотерапии;
- в двух небольших американских исследованиях было показано, что после удаления матки необходимость химиотерапии у пациенток с пузырным заносом составляла 3–10%;
- после гистерэктомии необходимо проведение наблюдения за пациенткой.

Собственное наблюдение

Пациентка Х., 30 лет, обратилась в 2003 году на прием с жалобами на задержку менструации на 14 дней. Тест на беременность – положительный.

В анамнезе: в 1995 году дважды оперирована по поводу правосторонней трубной беременности (первое вмешательство – диагностическая лапаротомия по Пфанненштилю, второе – нижнесрединная лапаротомия, правосторонняя аднексэктомия на фоне разрыва правой маточной трубы, внутрибрюшного кровотечения, геморрагического шока II ст.). Гистологическое заключение неизвестно.

При бимануальном исследовании обращало на себя внимание незначительное увеличение матки. При УЗИ органов малого таза не обнаружено признаков маточной беременности, в области левых придатков определялось образование округлой формы диаметром около 2 см. Концентрация β-ХГЧ в крови пациентки составила 250 МЕ/л.

Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение в связи с подозрением на левостороннюю трубную беременность. В дальнейшем через неделю наблюдения клиническая картина, ультразвуковые данные без динамики. Проведено диагностическое выскабливание матки – установлена секреторная трансформация эндометрия, элементы плодного яйца не обнаружены. Сывороточная концентрация β-ХГЧ в динамике – 200–250 МЕ/л. Ввиду подозрения на прогрессирующую внематочную беременность, наличия нескольких операций на органах брюшной полости в анамнезе, была произведена нижнесрединная лапаротомия. При ревизии органов малого таза тело матки занимает срединное положение, слегка увеличено. Правые придатки отсутствуют. Левая маточная труба и левый яичник визуально и пальпаторно не изменены.

Обнаружена параовариальная киста слева диаметром до 2 см. Произведено удаление параовариальной кисты слева.

В послеоперационном периоде обращало на себя внимание наличие персистирующего уровня β-ХГЧ (150–250 МЕ/л). Пациентка направлена на консультацию онкогинеколога. Рекомендовано проведение ангиографии маточных артерий. В области правого угла матки в толще миометрия обнаружено место накопления контраста с сосудами, размерами около 1,5 см. Эмболизация не проводилась.

В связи с подозрением на трофобластическую болезнь пациентке было предложено проведение химиотерапии, от чего она отказалась. В дальнейшем самостоятельно обратилась и находилась под наблюдением у онкогинеколога одной из клиник г. Киева. Проводился мониторинг концентрации β-ХГЧ, которая персистировала на уровне 100–150 МЕ/л в течение 5 месяцев, через полгода β-ХГЧ в крови не обнаруживался.

В 2005 году вновь обратилась с неразвивающейся беременностью в сроке 7 недель. Проведено выскабливание матки (гистологически признаков пузырного заноса не обнаружено). В ходе наблюдения отмечено быстрое снижение концентрации β-ХГЧ.

В дальнейшем вновь забеременела, успешно выносила и родила живого доношенного мальчика массой 3500, длиной тела 52 см в 2008 году. Послеродовый период без особенностей. Контрацепцию не использовала. В 2011 и 2014 гг. – неразвивающаяся беременность в малом сроке.

Данное наблюдение далеко от международных стандартов ведения, но демонстрирует нацеленность на диагностику ГТБ при любой беременности.

Полный список литературы находится в редакции.