

УДК: 618.3-006.882.04-085.28

СУЧАСНИЙ СТАН
ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНИХ
ПІДХОДІВ ДО ПУХИРНОГО ЗАНЕСКУ –
КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ**М.Й.Малачинська**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України
(м.Львів, Україна)**Ключові слова:** трофобластическая гестаційна хвороба, міхурово занесення, ультрасонографія, вагітність.**Резюме.** Відносна рідкість гестаційної трофобластичної хвороби зумовлює діагностично-лікувальні помилки, небезпеку малігнізації, слідові порушення репродуктивного здоров'я жінок найбільшого репродуктивного та соціального потенціалу, надає проблемі пухирного занеску (ПЗ) значної медико-соціальної актуальності. Метою дослідження була оцінка диференційних діагностично-лікувальних підходів щодо пухирного занеску та ранніх втрат вагітності. Комплексне обстеження пацієнток включало загально-клінічні, апаратні, імуноферментні, імунологічні, патоморфологічні методи. За даними ретроспективного і проспективного досліджень, співвідношення часткового і повного ПЗ складає 1:1,92, ознаки проліферативної активності виявляються у 5 разів частіше при повному ПЗ. До особливостей перебігу ПЗ на сучасному етапі слід віднести малосимптомний перебіг у 28,8 % хворих, відсутність невідповідності розмірів матки терміну гестації у 32,2 % випадків, розвиток ПЗ у 69,3 % випадків у першовагітних жінок віком від 23 до 33 років, переважне виникнення часткового ПЗ при повторній вагітності. Перебіг вагітності у жінок з ПЗ у 88,1% випадків ускладнюється з ранніх термінів гестації, при цьому переважають ранні гестози, анемія вагітних, загроза переривання вагітності. При УЗД ПЗ виявляються чотири варіанти ультразвукової картини.**Вступ**

Незважаючи на тривалу історію вивчення і значне розширення знань щодо різноманітних аспектів пухирного занеску (ПЗ), на сьогодні відсутні достовірні епідеміологічні характеристики часткового та повного ПЗ; залишаються суперечливими погляди на ризик невиношування вагітності та особливості гестаційного процесу після перенесеного пухирного занеску тощо [1, 2, 3, 4, 5]. Відносна рідкість гестаційної трофобластичної хвороби (ГТХ) нерідко зумовлює діагностично-лікувальні помилки, небезпеку малігнізації, слідові порушення репродуктивного здоров'я жінок найбільш репродуктивного та соціального потенціалу, надає проблемі пухирного занеску значної медико-соціальної актуальності [6, 7, 8, 9, 10, 11].

Метою даного дослідження була оцінка диференційних діагностично-лікувальних підходів щодо пухирного занеску та ранніх втрат вагітності.

Матеріали та методи

На першому етапі за матеріалами гінекологічних відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Львівської комунальної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та Львівського обласного перинатального центру проведено ретроспективний аналіз 388 історій хвороб жінок із самовільним перериванням вагітності у I триместрі, з яких 88 (22,7 %) спостережень склали випадки пухирного занеску. На другому етапі роботи проведено консультування, обстеження та стаціонарне лікування пацієнток з невиношуванням вагітності та ГТХ, які були включені у дослідження, враховуючи

подібність клінічної симптоматики невиношування вагітності та пухирного занеску.

Першу групу склали 59 хворих з пухирним занеском (відповідно до класифікації ГТХ), які перебували під спостереженням протягом двох – чотирьох років після евакуації пухирного занеску. У другу групу віднесли 57 вагітних із пухирним занеском в анамнезі. Третю групу склали 30 жінок із вагітністю, що не розвивається. У четверту групу увійшли 50 вагітних, що страждали на звичне невиношування вагітності. Контрольну групу склали 25 вагітних з відсутністю гестаційних ускладнень, обтяжених гінекологічного та акушерського анамнезу. Всі хворі, включені у дослідження, були у розквіті репродуктивного періоду у віці від 18 до 46 років, який в середньому складав $28,1 \pm 4,5$ років.

Комплексне обстеження пацієнток включало загально-клінічні, апаратні, імуноферментні, імунологічні, патоморфологічні методи. Вивчення соматичного статусу, об'єктивне загально-соматичне, клініко-лабораторне, гінекологічне обстеження та клінічне обстеження молочних залоз проводили рутинними методами. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проводили методами трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 2-5 МГц і 4-9 МГц на ультразвуковому апараті Sono Ace 9900.

Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК) у сироватці крові вагітних – естріолу (Е3), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ) проводили

імуноферментним методом з використанням тест-систем (ELISA KIT, DRG, USA; ІФА «Хема»; Алкор-Біо, Росія; «Прегнамон-стріп», ЗАО «Вектор-Бест», Росія) на стріповому імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

Комплекс імунологічних досліджень включав фенотипування лімфоцитів методом проточної цитометрії на цитометрі FACScan (фірма Becton Dickenson, Coulter, Daco) з використанням наборів моноклональних антитіл до CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16+ CD19+, мічених флуоресцентними мітками (FITC, Phycoerytn).

Для патоморфологічного дослідження матеріал з порожнини матки фіксували у 10% розчині формаліну протягом 24-48 годин з наступним проведенням через спирти висхідної концентрації: Заливку матеріалу проводили дворазово рідким парафіном при температурі 54-55о С. Тонкі зрізи (3 до 15 мкм) зафарбовували гематоксилін-еозином. Мікроскопію проводили при 100-кратному збільшенні. При гістологічному дослідженні визначали наявність ембріональних або фетальних тканин, гідатидоформної трансформації ворсин хоріону з відсутністю кровонесних капілярів та фестончатих ворсин, вираженість гіперплазії трофобласту, втягнення у процес трансформації строми ворсин, наявність проліферації покритого хоріального епітелію з порушеною архітектонікою обох його шарів та утворенням проліфератів.

Отримані результати аналізували методом клінічної епідеміології та медичної статистики з використанням сучасних методів варіаційної статистики і стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 6.0 та «Statistica 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення

Проведений ретроспективний аналіз дозволив уточнити особливості клінічного перебігу вагітності при її ускладненні ПЗ та основні діагностично-лікувальні помилки, що зустрічаються у практиці при веденні хворих на ПЗ. Частковий ПЗ мав місце у 20,5 % випадках, у 79,5 % – повний ПЗ. Переважна більшість пацієнток були першовагітними (87,5 %), тоді як серед жінок із самовільним перериванням вагітності переважали повторновагітні (64,7 %), з яких на звичне невиношування страждало 36,1 % хворих.

Якщо особливістю перебігу часткового ПЗ була відсутність скарг у всіх пацієнток і діагноз ПЗ був встановлений при проведенні УЗД у 16 – 18 тижнів вагітності, то у 30% випадку повного ПЗ діагноз був встановлений за клінічними ознаками (величина матки більша за термін вагітності, кров'янисті виділення різної інтенсивності) до 12 тижнів вагітності. У 41,4 % випадках ПЗ був вперше запідозрений після 13-14 тижнів вагітності, при чому у 34,5 % з цих пацієнток до поступлення у стаціонар проводилося лікування загрози переривання вагітності без відповідного обстеження. Звертає на себе увагу, що у 28,6 % хворих, які поступили в гінекологічний стаціонар зі значною матковою кровотечею, ПЗ на амбулаторному етапі не був запідозрений, про що свідчили діагнози, з якими пацієнтки скеровувались на стаціонарне лікування: самовільний викидень, замерла вагітність, підозра на позаматкову вагітність, багатоводдя.

На сьогодні найбільш складною проблемою є прогнозування клінічного перебігу ГТХ після евакуації ПЗ

[2], для чого використовуються оцінка проліферативного потенціалу ПЗ та визначення рівня ХГ в динаміці. Однак, згідно даних ретроспективного дослідження, у 30 % випадках після виписки зі стаціонару рівень ХГ не визначався. У той же час, за даними гістологічного дослідження, ознаки проліферативної активності ПЗ були виявлені у 35,7 % випадках, з них у 12 % пацієнток мав місце інвазивний (деструкуючий) ПЗ, що було встановлено при дослідженні операційного матеріалу, отриманого після гістеректомії, проведених внаслідок перфорації матки у місці зруйнованої простанні ПЗ стінки матки та виникнення профузної маткової кровотеч при евакуації ПЗ. Аналіз своєчасності встановлення діагнозу, адекватності діагностично-лікувальних заходів за даними ретроспективного дослідження показав, тільки у 68,5 % випадках вони відповідали сучасним вимогам FIGO-BOO3 (2000).

На другому етапі комплексне клініко-параклінічне обстеження хворих засвідчило, що з підозрою на ПЗ у стаціонар скеровані 28,8 % хворих І групи, у яких патологія була запідозрена при УЗД за відсутності скарг. Скарги на кров'янисті виділення з піхви різної інтенсивності від 2-3 до 14-16 днів пред'являли 72,9 % пацієнток. У 12,8 % хворих єдиною скаргою були болі низом живота різної інтенсивності та характеру, у 10,5 % випадках больовий синдром поєднувався з кров'янистими виділеннями різної інтенсивності. З нестримною блювотою вагітних були госпіталізовані 3,8 % пацієнток, загалом симптоми вираженого раннього гестозу спостерігались у 42,1 % вагітних.

При гінекологічному обстеженні невідповідність розмірів матки терміну гестації була виявлена у 67,8 % хворих І групи, 20,8 % – II групи, 63,3% – III групи, однак тільки у хворих І групи розміри матки були більшими за ймовірний термін вагітності. У 27,8 % хворих були виявлені кістозні утвори у придатках матки, однак тільки у хворих І групи (45,8 %) вони були двосторонніми.

Таким чином, на основі виключно гінекологічного обстеження та вивчення анамнезу, вірогідна верифікація діагнозу ГТХ неможлива [12]. Визначальна роль у диференційній діагностиці ПЗ, замерлої і трубною вагітності та загрози самовільного викидня належить УЗ-дослідженню та визначенню рівня ХГ у сироватці крові.

За даними УЗД ГТХ була запідозрена у 58 хворих, з них повний пухирний занесок – у 44,8 %, частковий – у 55,2 % випадках. Нами при проведенні сонографічного дослідження визначено чотири варіанти ультразвукової картини пухирного занеску. Аномальне плідне яйце з гіпоплазованою амніотичною порожниною без ембріону з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки візуалізовано у 15,5% хворих (перший варіант УЗ-картини). При другому варіанті УЗ-картини, який мав місце у 20,7% пацієнток, візуалізувалось плідне яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріону, що за розмірами відповідали терміну вагітності, з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону. Для 3-го варіанту УЗ-картини, який спостерігався у 19 % хворих, характерною була візуалізація зменшеної амніотичної порожнини з наявністю ембріону або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідали терміну гестації, ділянок незміненого хоріону і ділянок з різким потовщенням та сотистістю

ворсин хоріону. У 44,8 % жінок в порожнині матки при відсутності зародку виявлялась гомогенна дрібнозерниста тканина губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі»), що відповідало 4-му варіанту УЗ-картини.

Визначення рівня ХГ у сироватці крові було вирішальним при встановленні діагнозу у 15,5% хворих, у яких сонографічна підозра на ПЗ базувалась на виявленні першого варіанту УЗ-картини, що вимагало диференціації з замерлою вагітністю й анембріонією. У хворих з підозрою на ПЗ (І група) рівні ХГ у сироватці крові у всі терміни гестації достовірно перевищували такі у хворих всіх груп ($p < 0,001$), тоді як у пацієток із вагітністю, що не розвивається (третя група) мало місце зниження рівня ХГ порівняно із контрольною, другою та четвертою групами ($p < 0,001$).

У 79,2 % вагітних ІІ групи протягом всього періоду спостереження мала місце загроза невиношування, яка проявлялась больовим синдромом, наявністю кров'янистих виділень з піхви, у 52,6 % – з утворенням ретрохоріальної гематоми. У той же час, у жінок ІV групи загроза переривання вагітності з першого триместру виникла лише у 35 % випадках, больовий синдром був менше вираженим, а утворення ретрохоріальної гематоми діагностовано у 28,6 % випадках.

Остаточна верифікація діагнозу ГТХ і вагітності, що не розвивається, проводилась після гістологічного дослідження видаленого вмісту матки. Видалення пухирної маси проводили у 57 випадках шляхом вакуум-аспірації з наступним гострим кюретажем для оцінки інвазії ПЗ у міометрій. У одному випадку (1,75 %) при великих розмірах матки, профузній матковій кровотечі і відсутності умов для проведення вакуум-аспірації проводилась гістеротомія. У одному випадку (1,75 %) у пацієтки з підозрою на прогресуючу позаматкову вагітність при високому сироватковому рівні ХГ було запідозрено трофобластичну трансформацію трубної вагітності, що підтверджено морфологічним дослідженням операційного матеріалу після проведення тубектомії.

Повний ПЗ діагностовано у 44,8 %, частковий – у 55,2 % випадках. У 64,4 % випадках проліферація хоріального епітелію була відсутньою. Проліферація хоріального епітелію була виявлена у 35,6% випадках, при цьому звертало увагу, що у 15,6 % часткового ПЗ був діагностований проліферуючий ПЗ. Патогістологічний діагноз вагітності, що не розвивається, ґрунтувався на відсутності або змінах тканин ембріону (плода), змінах кількості ворсин, наявності інволютивно-дистрофічних змін і ранніх ознак їх незрілості, ущільненні та нейтрофільній (макрофагальній) інфільтрації стромі.

Визначення рівня ХГ є основним діагностично-прогностичним критерієм ПЗ, однак широкий діапазон рівнів навіть при неускладненому перебігу вагітності знижує його інформативність у прогнозуванні перебігу вагітності при загрозі невиношування.

Успішна вагітність залежить від толерантності материнської імунної системи до напівалогенного ембріона/плода. Імунологічні зсуви, поряд зі змінами гормонального балансу, є однією з передумов звичного і спорадичного невиношування вагітності, що вимагає уточнення імуно-гормональних зсувів при різних варіантах невиношування та пухирного занеску як під час, так і поза гестаційним процесом для обґрунтування лікувально-реабілітаційних заходів.

Нормалізація рівня ХГ у 96,6 % пацієток І групи відбулася в середньому на $4,3 \pm 0,7$ тижні. У 2 (3,4 %) випадках в зв'язку із високою концентрацією ХГ (більше 18500 мМО/мл) пацієтки були скеровані для подальшого лікування і спостереження у онкологічний диспансер.

Для хворих із ПЗ (І група) характерним було вірогідне зменшення кількості CD3+ і CD4+ порівняно із вагітними контрольної групи (відповідно $45,2 \pm 0,8$ % і $35,3 \pm 0,9$ % при $67,8 \pm 2,1$ % і $47,9 \pm 1,8$ % у контролі, $p < 0,001$). Водночас за рахунок зниження кількості CD8+ ($19,2 \pm 1,1$ % при $27,7 \pm 0,9$ % у контролі, $p < 0,05$) змінювався імунорегуляторний індекс. У той же час, нами не виявлено достовірних змін відносного вмісту CD19+ при вираженому зниженні у більшості хворих на ПЗ ($42 - 71,2$ %) рівня природних кілерів – CD16+ ($10,3 \pm 0,8$ % при $15,7 \pm 0,5$ % у контролі, $p < 0,01$). Порушення імунорегуляторних реакцій, спрямованих на пригнічення відторгнення плоду як аллотрансплантанта, ускладнює виношування вагітності і водночас створює небезпеку розвитку проліферативних процесів трофобласти.

Висновки

1. За даними ретроспективного і проспективного досліджень, співвідношення часткового і повного ПЗ складає 1:1,92, ознаки проліферативної активності виявляються у 5 разів частіше при повному ПЗ.

2. До особливостей перебігу ПЗ на сучасному етапі слід віднести малосимптомний перебіг у 28,8 % хворих, відсутність невідповідності розмірів матки терміну гестації у 32,2 % випадків, розвиток ПЗ у 69,3 % випадків у першовагітних жінок віком від 23 до 33 років, переважне виникнення часткового ПЗ при повторній вагітності. Перебіг вагітності у жінок з ПЗ у 88,1% випадків ускладнюється з ранніх термінів гестації, при цьому переважають ранні гестози, анемія вагітних, загроза переривання вагітності.

3. При УЗД ПЗ виявляються чотири варіанти ультразвукової картини: аномальне плідне яйце з гіпоплазованою амніотичною порожниною без ембріону з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки (перший варіант); плідне яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріону, що за розмірами відповідає терміну вагітності, з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону (другий варіант); зменшена амніотична порожнина з наявністю ембріону або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідають терміну гестації, ділянки незміненого хоріону і ділянки з різким потовщенням та сотистістю ворсин хоріону (третій варіант); наявність у порожнині матки при відсутності зародку гомогенної дрібнозернистої тканини губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі» - четвертий класичний варіант ПЗ).

Перспективи подальших досліджень

Для покращення наслідків лікування ГТХ на всіх етапах необхідним є створення реєстру пацієток, що перенесли різні патогенетичні варіанти ГТХ. Враховуючи розманітність ультрасонографічної картини ПЗ, особливо на ранніх термінах вагітності та зростаючу частоту медикаментозного переривання непланованої вагітності, необхідно проаналізувати частоту виявлення ПЗ у даній категорії пацієток та віддалені результати.

Література

1. Гестацiонная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под. ред. Ф. Дж. Дисаи, У.Т. Кристана, перевод с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Практ. мед., 2012.
2. Цип Н.П. Мониторинг больных после удаления пузырного заноса / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – 8(4). – С. 81–84.
3. Цип Н.П. Эпидемиология пузырного заноса: состояние проблемы в Украине / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – №6 (2). – С.56-59.
4. Kohorn E. Problems with the nomenclature, staging and risk factor scoring of gestational trophoblastic disease/ E. Kohorn // J. Gynecol. Oncol. – 2011.- P. 91.
5. Seckl M.J. Gestational trophoblastic disease / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R. Berkowitz // Lancet. 2010.- №376.- P. 717–729.
6. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практическая онкология. – 2008. - Т. 9, № 3. – С.160-170.
7. Цип Н.П. Клинические особенности злокачественных трофобластических опухолей, инициированных пузырным заносом, у женщин разных возрастных групп / Н.П.Цип, Л.И.Воробьева // Клиническая онкология. – 2013. – №1(9).
8. Berkowitz R.S., Goldstein D.P.N. Current management of gestational trophoblastic diseases/ R.S. Berkowitz, D.P.N. Goldstein // Gynecol Oncol. – 2009.-№112.-P. 654–662.
9. Berkowitz R.S. Clinical practice. Molar pregnancy. / R.S. Berkowitz, D.P.N. Goldstein // Engl. J. Med. - 2009.- №360.-P. 1639–1645.
10. Ngana H.Y.S. FIGO cancer report 2012. Trophoblastic disease. Int. / H.Y.S. Ngana, E. I. Kohornb, L. A. Colec // J. Gynecology & Obstetrics. – 2012.- №119.-S2: S130–S136.
11. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole / J.R. Lurain // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010.- №203 (6).-P.531–539.
12. Пирогова В.І. Клініко – анамнестичні особливості при вагітності, що не розвивається та пухирному заносу / В.І.Пирогова В.І., М.Й. Малачинська // Практична медицина. – 2006. – №4 (Т. XII). – С.6–10.

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ
ПОДХОДОВ К ПУЗЫРНОМУ ЗАНОСУ -
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

М.И.Малачинская

**Львовский национальный медицинский
университет имени Данила Галицкого
МОЗ Украины
(г.Львов, Украина)**

**CONTEMPORARY STATE OF DIAGNOSTIC
AND THERAPEUTIC APPROACHES
TO HYDATIDIFORM MOLE -
CLINICAL ASPECTS**

M. Y. Malacchinska

**Danylo Halytsky Lviv National
Medical University Ministry
of Health of Ukraine
(Lviv Ukraine)**

Резюме. Относительная редкость гестацiонной трофобластической болезни приводит нередко к диагностическим и лечебным ошибкам, а опасность малигнизации, следовые нарушения репродуктивного здоровья женщин крупнейшего репродуктивного и социального потенциала, придают проблеме значительную медико-социальную актуальность. Целью исследования была оценка дифференциальных диагностических и лечебных подходов к пузырному заносу и ранним потерям беременности. Комплексное обследование пациенток включало общеклинические, аппаратные, иммуноферментные, иммунологические, патоморфологические методы. по данным ретроспективного и проспективного исследования, соотношение частичного и полного пузырного заноса составляет 1:1,92, признаки пролиферативной активности имеются в 5 раз чаще при полном пузырном заносе. К особенностям течения пузырного заноса на современном этапе следует отнести малосимптомность, отсутствие несоответствия размеров матки сроку гестацiи в 32,2% случаев, развитие в большинстве случаев у первобеременных женщин в возрасте от 23 до 33 лет, преимущественное возникновение частичного пузырного заноса при повторной беременности. Течение беременности у женщин с пузырным заносом в 88% случаев осложняется с ранних сроков гестацiи, при этом преобладают ранние гестозы, анемия беременных, угроза прерывания беременности. При ультразвуковом исследовании могут выявляться четыре варианта ультразвуковой картины.

Ключевые слова: трофобластическая гестацiонная болезнь, пузырный занос, ультрасонография, беременность.

Summary. The relative rarity of gestational trophoblastic disease often leads to diagnostic and treatment errors and the risk of malignancy, trace violations women's reproductive health and reproductive largest social potential, give the issue a significant medical and social relevance. The aim of the study was to evaluate the differential diagnostic and therapeutic approaches to molar pregnancy and early pregnancy loss. Complex examination of patients included clinical, hardware, immunological, pathological methods. Thus, according to a retrospective and prospective study, the ratio of partial and complete hydatidiform mole ratio is 1:1.92; the signs of proliferative activity are 5 times more often in full molar pregnancy. The special features of the current hydatidiform mole at the present stage should include little symptomatic, no imbalance between the gestational ages of the uterus in 32.2% of cases, the development of most of the primiparas women aged 23 to 33 years, the preferential occurrence of partial hydatidiform mole after repeated pregnancy. The course of pregnancy in women with molar pregnancy in 88,1% of cases complicated with early gestation, while dominated the early gestosis, anaemia pregnant, threatened miscarriage. An ultrasound may be identified four options for ultrasound picture of molar pregnancy.

Keywords: gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, ultrasonography, pregnancy.