|  |
| --- |
| **Государственное бюджетное образовательное****учреждение высшего профессионального образования****«Дагестанская государственная медицинская академия »****Министерства здравоохранения Российской Федерации****Кафедра акушерства и гинекологии** **УТВЕРЖДАЮ****Заведующий кафедрой\_\_\_\_\_\_\_\_\_****\_\_Алиханова З.М \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_****(подпись)****«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_\_г.**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ СТУДЕНТАМПО ТЕМЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ:**ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ****Факультет стоматологический** Курс III**Авторы:****Алиханова З.М., Бегова С.В.** |

Продолжительность занятия - 6 час.

**Цель занятия:** изучение клиники, диагностики, лечения и путей профилактики трофобластической болезни.

**Студент должен знать:** этиологию и патогенез, клиническую классификацию трофобластических болезней, гистологическую характеристику простого пузырного заноса, деструирующего пузырного заноса, хорионэпителиомы, клинику, симптоматологию, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение и профилактику возникновения злокачественных форм трофобластической болезни и ее рецидивов.

**Студент должен уметь:** осмотреть шейку матки при помощи зеркал, произвести вагинальное исследование и определить соответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности; на основании данных общего, специального обследования и дополнительных методов исследования правильно поставить диагноз и разработать тактику лечения больной.

**Место занятия:** учебная комната, отделение гинекологии.

**Оснащение:** таблицы, макропрепараты удаленных во время операций органов, гистологические препараты, соскобы из полости матки (*микроскопическая их оценка*), история болезни, рентгенограммы органов грудной клетки, черепа, эхограммы органов малого таза.

**План организации занятия:**

Организационные вопросы и обоснование темы - 10 мин.

Контроль исходного уровня знаний студентов - 35 мин.

Клинические разборы 2-3 гинекологических больных с трофобластическими болезнями. Освоение практических навыков. Осмотр макропрепаратов, удаленных во время операции органов и соскобов из полости матки - 205 мин.

Итоги занятия, домашнее задание - 20 мин.

**Содержание занятия**

Трофобластическая болезнь возникает во время беременности, в послеабортном и послеродовом периодах. Она развивается из хориального эпителия (клеток трофобласта), при этом происходит пролиферация обоих слоев хориальной ворсины (синцитиальный слой и слой Лангханса), а строма ее подвергается водяночноиу перерождению. Под названием «трофобластическая болезнь» объединены такие патологические состояния трофобласта, как пузырный занос, деструирующий пузырный занос и хорионкарцинома, которая является самой злокачественной опухолью. Отмечено, что развитию хорионкарциномы и деструирующего пузырного заноса предшествует простой пузырный занос. Дли­тельное сохранение ХГ после удаления пузырного заноса свидетельст­вует о том, что заболевание приобретает свойства злокачественной опухоли. Это все позволяет рассматривать пузырный занос, деструирующий пузырный занос и хорионкарциному как единый с точки зрения этиологии и патогенеза процесс с обобщенным наименованием «трофобластическая болезнь». В настоящее время пузырный занос рассматри­вают как доброкачественную начальную стадию трофобластических опу­холей, деструирующий пузырный занос - как пограничную и хорионкар­циному - как злокачественную опухоль.

Трофобластическая болезнь относится к редким заболеваниям. Существуют географические различия в частоте этого заболевания. Наиболее часто оно встречается в Юго-Восточной Азии, Индии, Мекси­ке, Нигерии.

Пузырный занос в странах Юго-Восточной Азии встречается в 7-10 раз чаще, чем в Европе и Северной Америке: в США один случай на 1000-2000 беременностей, во Франции – один случай на 2000-3000 беременностей, а в Юго-Восточной Азии - 1:100 и 1:173. Различие в частоте этой патологии объясняется разным социально-экономическим уров­нем, а также рядом эндогенных (особенности генетического аппарата, эндокринная система, иммунный статус) и экзогенных факто­ров (социальная культура, экономическое положение, образ жизни).

Трофобласт обладает высокой ферментативной активностью, имеет все биохимические признаки злокачественных клеток: усиленный протеолиз, гликолиз и пентолиз. При беременности происходит инвазия хори-ального эпителия в слизистую оболочку матки, последний обладает повышенной способностью разрушать материнские ткани и сосуды. При нормальной беременности это необходимо для прикрепления эмбриона и его кровоснабжения, что обеспечивает нормальное развитие плода. Ткани нормального трофобласта и хорионкарциномы идентичны биологи­чески и морфологически по следующим признакам: собственных сосудов в хорионкарциноме нет, кровоснабжение ее осуществляется, как и у плодного яйца, за счет сосудов матери. Как при нормальной беремен­ности, так и при опухолях трофобласта в матке возникает децидуальная ткань, в яичниках - лютеиновые кисты, в крови и моче - значи­тельное количество ХГ.
**Теории возникновения трофобластической болезни:**

1. Изменение хориального эпителия, заключающееся в пролифера­ции клеток Лангханса и синцития, а исчезновение сосудов и дистро­фические процессы в ворсинах хориона носят вторичный характер и отмечаются лишь на 7-8-й неделе беременности.
2. Изменение материнского организма - в наличии децидуального эндометрита, приводящего вторично к перерождению ворсин.
3. Вирусная трансформация трофобласта (отмечена повышенная за­болеваемость пузырным заносом во время эпидемии азиатского гриппа).
4. Недостаточное питание с дефицитом белка в пище, что приводит к дефекту генов в хромосомах оплодотворенного яйца.
5. Повышенное содержание гиалуронидазы в тканях хорионкарциномы является причиной разрушения сосудистых стенок и метастазирования (при нормальной беременности активность гиалуронидазы в сыворотке крови в 2 раза, при пузырном заносе - в 7,2 раза, а при хорионэпителиоме - в 15,6 раза выше, чем у здоровых небеременных женщин).
6. В настоящее время в патогенезе трофобластической болезни важную роль отводят иммунологическим факторам. Оплодотворенное яй­цо, а затем и плод являются трансплантатами, по отношению к кото­рым в организме женщины возникает иммунный ответ.

**Классификация трофобластической болезни**

В 1975 г. была принята Международная классификация ВОЗ (гистологическая), согласно которой выделены следующие формы тро­фобластической болезни:

1. Синцитиальный эндометрит.
2. Пузырный занос.
3. Инвазивный пузырной занос (деструирующая хорионаденома).
4. Хорионкарцинома.

Международный комитет по изучению трофобластической болезни принял в 1976г. клинико-анатомическую классификацию, в которой сопоставлена анатомическая распространенность опухолевого процесса с прогнозом заболевания:

Стадия 0 – пузырный занос.

А – низкий риск.

В – высокий риск.

Стадия I – опухоль в пределах матки.

Стадия II – метастазы в органах малого таза и влагалище.

Стадия III – метастазы в легких.

Стадия IV – отдаленные метастазы (в мозге, печени и др.).

Стадия 0-В предусматривает возможную пролиферативную актив­ность трофобласта. Клиническими критериями высокого риска являют­ся: размеры матки больше предполагаемого срока беременности, титр ХГ больше 100000 ЕД/л, лютеиновые кисты яичников более 6 см в диаметре, возраст больной старше 40 лет, токсемия, предшествовавшая трофобластической опухоли, гипертиреоидизм.

***Синцитиальный эндометрит (синцитиома)***

Это заболевание характеризуется воспалительными изменениями эндометрия и миометрия, а также инфильтрацией их трофобластическими элементами. Синцитиома иногда морфологически подобна хорионкарциноме, течет злокачественно и поэтому нередко используют синоним «хорионэпителиома».

***Пузырный занос***

Различают полный пузырный занос, при котором вся ткань плодного яйца превращается в гроздевидный конгломерат, в котором каждый из пузырьков представляет собой измененную ворсинку. В ранние сроки беременности пузырный занос заполняет всю полость матки.

Частичный пузырный занос (перерождение части плаценты) отличается наличием плода, который имеет тенденцию к ранней гибели. Ворсины плаценты частично отекают, и имеет место частичная гипер­плазия трофобласта. Неповрежденные ворсины выглядят нормально, васкуляризация ворсин исчезает вслед за гибелью плода.

Пузырный занос проявляется в виде маточного кровотечения и напоминает самопроизвольный аборт. Иногда пузырный занос является случайной находкой при производстве искусственного аборта. Характерные клинические симптомы: несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности, боли внизу живота, кро­вяные выделения из половых путей, в 10-15% случаев осложняется нефропатией, у 50% больных развиваются тека-лютеиновые кисты, за­висящие от гиперфункции передней доли гипофиза, вызванной действи­ем гонадотропных гормонов, выделение из матки вместе с кровью пузырьков, отсутствие сердцебиения плода.

***Инвазивный пузырный занос*** развивается после пузырного заноса, характеризуется интенсивной пролиферацией хориального эпи­телия, его анаплазией, отеком стромы и распространением по веноз­ным сосудам стенки матки. При этом отмечается прорастание пузырной тканью всей толщи миометрия, серозы вплоть до перфораций матки с развитием внутрибрюшного кровотечения и острого живота.

***Хорионокарцинома*** чаще развивается после перенесенного пузырного заноса (32-40%), абортов и родов. При злокачественном течении заболевания после эвакуации пузырного заноса обычно наблю­дается триада симптомов:

1. Непрекращающиеся кровяные выделения из половых путей вследствие распада опухоли.
2. Субинволюция матки.
3. Стабилизация или нарастание уровня ХГ.

*Клиника:* профузные маточные кровотечения, лихорадка, про­грессирующее увеличение матки и ее бугристая форма, быстро нарас­тающая тяжелая анемия, кахексия, метастазы, одышка, кашель. Клини­чески разграничить хорионкарциному и деструирующий пузырный занос почти невозможно. Матка при влагалищном исследовании напоминает беременную, увеличена, болезненна за счет близкого к серозному очага опухоли. При благоприятном течении ХГ восстанавливается сра­зу (до месяца), при злокачественном течении держится долго. Из­вестны случаи развития злокачественных форм через 11,18,28,30 и даже 40 лет после перенесенного пузырного заноса. Типичная локали­зация опухоли - дно матки, маточные углы. Болевой синдром обуслов­лен угрозой разрыва матки, наличием метастазов в параметрит, а бо­ли в пояснице - разрушением костной ткани опухолью (прогноз пло­хой, так как костные метастазы не поддаются лечению).

**Метастазы трофобластической болезни**

Основной путь метастазирования - гематогенный. Наиболее частая локализация метастазов - легкие. При этом наблюдаются одышка, циа­ноз носогубного треугольника, кашель, вначале сухой, кровохарка­нье. Наблюдаются метастазы во влагалище (нижняя треть), в вульве, шейке матки, яичниках и маточных трубах (редко) в виде опухолевых узлов синюшного или темно-багрового цвета на широком основании. При метастазах в мозг отмечаются головные боли, рвота, гемиплегия, потеря сознания.

**Диагностика трофобластической болезни**

В настоящее время она осно­вывается на данных следующих методов исследования: клинического, рентгенологического, УЗИ, гистологического и определения ХГ.

На этапе клинической диагностики важны подробный анам­нез (хорионэпителиома возникает чаще после пузырного заноса, реже - после родов или абортов, латентный период колеблется от 3 нед. до 20 лет, возраст больных – от 17 до 60 лет), данные гинеколо­гического исследования (цианоз слизистой влагалища и шейки матки, матка различных размеров, неравномерной консистенции, бугриста, подвижна, болезненна, переход процесса на околоматочную клетчатку делает матку неподвижной, состояние яичников и наличие метастазов во влагалище).

УЗИ отличается высокой информативностью: на эхограмме при пузырном заносе отмечается увеличение размеров матки, отсутствие плода и наличие гомогенной мелкокистозной ткани.

Рентгенография грудной клетки позволяет обнаружить метастазы в легких. В процессе лечения это исследование повторяется через каждые 3 нед. для контроля за динамикой процесса. Гистеросальпингография позволяет определить деформацию полости матки.

Наибольшее практическое значение имеет гормональное исследование (определение хорионического гонадотропина - ХГ является на­дежным маркером трофобластической болезни). В настоящее время для определения ХГ используют биологические и радиоиммунологические методы исследования мочи и крови. Следующим шагом в улучшении диагностики трофобластической болезни явилось определение в сыворотке трофобластического β-глобулина, что позволило рано выявлять прогрессирующие формы забо­левания трофобласта. Кроме того, применяются цитологическое иссле­дование аспирата содержимого полости матки, гистологическое иссле­дование соскобов из полости матки, компьютерная томография печени, клинический и биохимический анализы крови.

**Лечение трофобластической болезни**

Простой пузырный занос удаляется из полости матки обычным кюретажем или вакуум-аспирацией, при чем предпочтение следует отдать вакуум-аспирации, перед которой проводят профилактику коагулопатических нарушений. Контроль за уровнем ХГ в случаях регресса пузырного заноса должен производиться каждые 2 нед. до полной нормализации титра, а далее через 2, 4 и 8 мес. до окончания 2-го года после удаления пузырного заноса. Показания к назначению химиотерапии после пузырного заноса следующие:

1. Высокие показатели титра ХГ в течение 4-3 нед. после удаления пузырного заноса (в сыворотке крови более 20000 МЕ/л, в моче - свыше 30000 МЕ/л).
2. Постоянное повышение уровня ХГ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации пузырного заноса при 3-кратном исследовании в течение 1 мес.
3. Гистологическое подтверждение хорионкарциномы после эвакуа­ции пузырного заноса и/или обнаружение метастазов.

Лечение при любой форме хорионкарциноме начинается с химио­терапии. Применяется моно- и полиохимиотерапия.

Метотрексат применяется per os, в/м, в/в по следующей схе­ме: 25 мг препарата вводится в/в ежедневно в течение 5 дней. Об­щая доза на курс 125мг. Повторный курс через 5-7дней. Всего 3-5 курсов.

Метотрексат комбинируют с 6-меркаптопурином: метотрексат 20мг в/м, а 6-меркаптопурин 200мг per os ежедневно в течение 5 дней, затем 7 дней перерыв. Всего проводят 3-5 курсов.

Другая схема - комбинируют метотрексат с актиномицином Д (противоопухолевый антибиотик). В течение 4 дней ежедневно вводят 20мг метотрексата в/м и после 7-дневного перерыва – актиномицин Д по 0,5мг в/в в течение 5 дней. Цикл повторяют через 10-12 дней. Всего 3-5 курсов, под контролем уровня хориогонического гонадотропина (при его снижении до 200 ME и ниже лечение прекраща­ют). Применяют и другие противоопухолевые антибиотики:

* хризомалин в/в 0,5-0,75мг через день. Общая доза 7-10мг;
* рубомицин в/в из расчета 1мг на 1кг массы больной (примерно 60-80 мг ежедневно) в течение 5 дней;
* оливомицин в/в по 10мг через день. Общая доза 100-200 мг.

При проведении химиотерапии необходим строгий контроль за показателями крови. Эффективность химиотерапии оценивается показателями ХГ (два нормальных показателя в моче). Химиотерапия проводится профилактически в течение 2-3 лет.

***Показания к хирургическому лечению:***

* 1. профузные кровотечения;
	2. склонность опухоли к перфорации;
	3. большие размеры матки, превышающие 10-недельную беременность;
	4. резистентность опухоли к химиотерапии.

Объем операции – экстирпация матки с придатками.

Все больные с пузырным заносом и хорионкарциномой находятся на диспансерном учете не менее 5 лет (УЗИ, рентгенография грудной клетки, определение ХГ).

**Контрольные вопросы:**

1. Какие патологические процессы определяются термином «трофобластическая болезнь»?
2. Основные клинические проявления пузырного заноса?
3. Что включает в себя понятие деструирующего пузырного заноса?
4. Какие клинико-лабораторные методы помогают уточнить диагноз пузырного заноса?
5. Лечебная тактика при пузырном заносе.
6. Клинические симптомы хорионэпителиомы.
7. Диагностика хорионэпителиомы, место локализации ее первичного очага и метастазов.
8. Лечебная тактика при хорионэпителиоме.
9. Назовите химиотерапевтические препараты, применяемые при хорионэпителиоме.
10. Критерии излеченности больных пузырным заносом и больных хорионэпителиомой.

**Задача № 1**

Больная, 35 лет, поступила в стационар с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, которые появились после задержки очередной менструации на 3 мес. и продолжаются в течение 25 дней. Из анамнеза: роды одни без осложнений, абортов 5 без осложнений. При осмотре: живот мягкий, безболезненный, матка увеличена до 16-17 нед. беременности, мягковатой консистенции, безболезненна. Придатки с обеих сторон не увеличены, выделения из половых путей кровянистые умеренные. При УЗИ малого таза плод не визуализируется, полость матки заполнена неоднородным содержимым, напоминающим мелкие кисти. Диагноз? Тактика лечения больной?

**Задача № 2**

Больная, 38 лет, имела 4 беременности: двое нормальных родов, два медицинских аборта. Во время последнего искусственного прерывания беременности сроком 12 нед. обнаружен пузырный занос. Спустя 8 мес. появился кашель. При рентгеноскопии грудной клетки обнаружены патологические изменения в легких. В моче ХГТ 40000 ЕД. Гинекологический статус: тело матки увеличено до 7-8 нед. беременности, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки не определяются. Выделения из половых путей кровянистые умеренные. Диагноз? Тактика ведения больной?