

**М.Г. Венедиктова  
Ю.Э. Доброхотова  
К.В. Морозова  
М.Д. Тер-Ованесов**

# **ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2019**

## Введение

---

Трофобластическая болезнь (синонимы «трофобластические опухоли», «трофобластические неоплазии») — уникальное заболевание, развивающееся из аллотрансплантатов. Это заболевание включает ряд связанных между собой форм патологических состояний: простой пузырьный занос, инвазивный пузырьный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль.

Трофобластические неоплазии составляют 1% от онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Статистические разработки не обнаруживают заметного увеличения заболеваемости трофобластическими заболеваниями.

Частота заболевания различна и зависит от географического места жительства, этнической принадлежности и социально-экономического статуса женщин. Заболеваемость увеличивается с запада на восток.

В странах Европы трофобластическая болезнь встречается в соотношении 0,6–1,1% на 1000 беременностей, в США — 1:1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки — 1:200 беременностей, в Японии — 2:1000 беременностей. Существуют эндемические районы, где патология встречается на каждые 120 беременностей.

По данным Межрегионального центра в Шеффилде, Великобритания (один из крупнейших

в мире центров, занимающихся проблемой трофобластической болезни), полный пузырный занос встречается в 72,2%, частичный пузырный занос — 5%, хориокарцинома — 17,5%, другие формы — 5,3%.

Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, они поражают женщин детородного возраста в тот период, когда их социальные нагрузки наиболее велики в семье и обществе. Сложилось единое мнение, что возраст больных трофобластической болезнью определяется началом половой жизни, ее продолжительностью и существующей вероятностью зачатия. Так, с угасанием репродуктивной функции у женщин, имевших в прошлом беременности, риск развития хориокарциномы хотя и резко снижается, однако полностью не исчезает даже во время менопаузы. Средний возраст пациенток с пузырным заносом составляет 27–29 лет, пациенток с инвазивным пузырным заносом — 29–33 лет, с хориокарциномой — 29–37 лет. После 35 лет риск заболевания возрастает в 2 раза, после 40 лет — в 7,5 раза.

Несмотря на относительную редкость заболевания и серьезные достижения в терапии диссеминированных форм, прогноз остается в большинстве случаев неблагоприятным у больных, имеющих массивные метастазы в легкие (смертность достигает 50%), и для пациенток, имеющих метастазы в мозг (смертность — 90%), это объясняется как поздней диагностикой, так и относительной резистентностью к противоопухолевой терапии. Редкость этого заболевания, отсутствие онкологической настороженности у акушеров-

гинекологов нередко приводит к поздней диагностике заболевания. Это, в свою очередь, не дает возможности выполнить радикальную программу лечения, и, как следствие, результаты лечения остаются неутешительными.

Проблемы ранней диагностики и адекватного лечения больных хориокарциномой матки занимают важное место в научной и практической деятельности онкогинекологов. Поздняя диагностика хориокарциномы матки, отличающейся от других опухолей быстрым прогрессированием процесса, неадекватная химиотерапия, отсутствие правильного мониторинга динамики лечения и оценки течения заболевания часто приводят к возникновению резистентных форм опухоли и гибели больных. Хотя хориокарцинома является высокочувствительной к химиотерапии опухолью, нарушение дозовых режимов и схем терапии, а также неучет индивидуальных прогностических факторов риска и распространенности заболевания оказывают негативное влияние на результаты.

Внедрение этих новых методик лучевой и лекарственной терапии в конечном итоге позволяет улучшить результаты лечения больных хориокарциномой матки с метастазами в головной мозг. Но этот вариант диссеминации опухоли до сих пор является одной из главных причин неудач в лечении.

Авторы благодарят за всестороннее содействие и поддержку Сергея Эрнестовича Аракелова, доктора медицинских наук, главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы».

## **Этиопатогенез трофобластической болезни**

---

Это заболевание известно с глубокой древности. Впервые упоминание о трофобластической болезни появляется в трудах Гиппократата. Он описал пузырьный занос, назвав его водянкой матки, и приписал его возникновение «грязной воде». В 1700 г. William Smellie первым ввел термин «пузырный занос». В начале XIX в. установили, что пузырьный занос — это кистозное расширение ворсин хориона. В 1895 г. Felix Marchand обосновал предположение, что хориокарцинома — это этап прогрессирования пузырьного заноса, и крайне редко она имеет непосредственно первичное развитие. Он описал пролиферацию синцития и трофобласта ворсин плаценты при этом заболевании. В первой половине XX в. Fels, Ehrhart, Roessler, Zondek, исследовав мочу беременных, обнаружили, что у пациенток с пузырьным заносом концентрация хорионического гонадотропина в ней значительно превышает значение такового при нормальном течении беременности. С 60-х годов прошлого столетия начались бурные исследования трофобластической болезни, и, с применением цитостатических препаратов, прогноз этого заболевания не стал столь пессимистическим.

До начала XXI в. существовали следующие основные теории развития трофобластической болезни.

1. Децидуальная, которая придает основное значение истончению и воспалению отпадающей оболочки.

Авторы этой теории считали, что вследствие воспаления слизистой оболочки матки или децидуальной оболочки нарушается их кровообращение и питание, поэтому хорион может подвергаться перерождению. В доказательство этому приводятся опыты G. Aichel (1903): при сжимании клеммами маточных сосудов у 17 беременных собак вследствие нарушения питания маточно-плацентарного комплекса у 7 из них развился пузырьный занос. В защиту этой же теории приводятся данные о повторных случаях пузырьного заноса у одной и той же женщины.

2. Овуляторная, считающая причиной заболевания патологические изменения в яичниках (образование неполноценной яйцеклетки и лютеиновых кист).

Согласно этой теории развитие пузырьного заноса объясняется изменениями в фолликуле, обуславливающими в случае оплодотворения патологическую пролиферацию трофобласта (Tompson D.H., 2001).

3. Гормональная, рассматривающая основным патогенетическим фактором нарушенный эндокринный баланс и механизмы обратной связи материнского организма и плода.

Ряд авторов связывают развитие с гормональными нарушениями. Так, имеются данные относительно как гипер-, так и гипо-

функции яичников и чрезмерного развития и гормональной активности лютеиновой ткани как причины пролиферации ворсин (Багирова Е.Э., 1999; Никодимов В.В., 2000; Frank S.L., 1999).

4. Сосудистая, согласно которой гистогенез обусловлен изменением сосудов плодного яйца.

Сторонники сосудистой теории (Dawood M.Y., Corn A.R., 2001) полагают, что заболевание развивается в результате нарушения кровообращения в ворсинах хориона в связи с частичной или полной непроходимостью сосудов вследствие их врожденного недоразвития или возникшей облитерации. При этом, по-видимому, нарушается отток и возникает застой питательного материала, воспринимаемого эпителиальным покровом ворсин, что способствует водяночному перерождению ворсин хориона с сопутствующим отеком стромы.

Согласно существующей сегодня концепции, трофобластическая болезнь является следствием цепи последовательных морфологических изменений от простого пузырного заноса до хориокарциномы, сопровождающихся соответствующими биологическими и клиническими признаками.

По определению Экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения (1985 г.), трофобластические болезни — это либо опухоли, либо состояния, предрасполагающие к их развитию. Эти опухоли уникальны тем, что

представляют собой аллотрансплантанты, возникающие из продукта зачатия и в случае злокачественной трансформации прорастающие в ткани материнского организма (матку) и дающие метастазы. Поскольку эти опухоли связаны с беременностью, они поражают женщин детородного возраста в тот период, когда их социальные нагрузки наиболее велики в семье и обществе.

Трофобластическая болезнь представляет единственную группу опухолей женской половой сферы, для развития которых необходим отцовский генетический материал. Эта болезнь включает не только генетические аномалии оплодотворения, но и нарушения дифференцировки и пронуклеарного расщепления, децидуальной имплантации и инвазии в миометрий, а также иммунной толерантности организма женщины. В настоящее время различают две формы пузырного заноса: полный и частичный. Ранее считали, что частичный пузырный занос является предшественником полного пузырного заноса. Однако данные цитогенетических исследований позволили сделать окончательный вывод о том, что это совершенно отдельные, хотя и родственные заболевания.

Полный пузырный занос развивается преимущественно из отцовского генома и чаще всего имеет диплоидный геном 46 XX с андрогенетическими маркерами хромосом, который связан с удвоением гаплоидного набора хромосом сперматозоидов в оплодотворенной яйцеклетке. По данным литературы, примерно только около 5% случаев полный пузырный занос в результа-



те оплодотворения яйцеклетки двумя сперматозоидами имеет андрогенетический геном 46 ХУ. Механизм исчезновения материнского полярного тельца из оплодотворенной яйцеклетки при этом неизвестен. Но заболевание с набором хромосом 46 УУ в литературных источниках не упоминается, хотя описаны случаи тетраплоидии (анеуплоидные кариотипы). При полном пузырном заносе плод рассасывается еще до развития кровеносной системы, в микропрепаратах нет фетальных эритроцитов, что указывало бы на развитие плода.

Частичный пузырный занос содержит отцовский и материнский геномы. Обычно два отцовских гаплоидных набора хромосом комбинируются с одним материнским с образованием триплоидии. Чаще других формируется кариотип 69 ХХХ, но в ряде случаев имеет место кариотип 69 ХХУ, который образуется при оплодотворении двумя сперматозоидами. Крайне редко встречаются другие анеуплоидные кариотипы, но никогда не отмечается удвоения У-хромосомы. Частичный пузырный занос характеризуется наличием макроскопических и морфологических признаков развития плода в виде фетальных эритроцитов.

Сравнивая морфологические критерии полного и частичного пузырного заноса, стоит отметить, что при полном пузырном заносе преобладает диффузная пролиферация трофобласта, различающаяся по протяженности, для которой характерны диффузный отек ворсин хориона. Патоморфологические признаки частичного

пузырного заноса могут быть едва заметны и поэтому плохо диагностироваться, имеются слабо выраженная пролиферация, локальная или различная степень гидропической дистрофии ворсин с неровностью краев и трофобластическими включениями. При частичном пузырном заносе в сосудах ворсин определяются фетальные эритроциты или обнаруживается нежизнеспособный плод, возраст которого редко превышает 20 нед беременности. У пациенток с полным пузырным заносом, в сравнении с частичным, исходный уровень хорионического гонадотропина (ХГ) сыворотки значительно выше, размер матки превышает ожидаемый срок беременности, в 1/4 случаев определяются текалютеиновые кисты (размерами более 6 см). Также чаще регистрируются осложнения течения беременности в виде артериальной гипертензии, гипертиреоза, анемии и рвоты беременных. Малигнизация после эвакуации полного пузырного заноса, по данным литературы, составляет от 6,8 до 20%, а частичного — 2,5–7,5%.

Закономерный интерес вызывает вопрос перерождения простого пузырного заноса в пролиферирующий. Так, показано (Онуфриев Ф.А., 1999; Klifin D., 2001), что при простом пузырном заносе имеется взаимосвязь между пролиферацией эпителиального покрова и соединительно-тканной основой ворсинки, а при разрушающем — эти соотношения нарушаются с преобладанием пролиферативных процессов в эпителии. Кроме того, при пролиферирующем пузырном заносе нарушается установившееся равновесие

между инвазивным действием ферментов ворсинки и контролирующими их антагонистами, вырабатываемыми в материнском организме. При этом элементы хориона, проникая в стенку матки, окружают сосуды, целостность которых при этом нарушается, и образуются кровяные лакуны, откуда не только отдельные клетки, но и обрывки перерожденных ворсин могут поступать в кровяное русло. Поэтому при пузырьном заносе может иметь место не только инвазивный рост, но и метастазы.

Однако такая инвазия и депортация ворсинок имеет место и при нормальной беременности. При этом нормальные клетки трофобластической эктодермы имеют все биохимические признаки злокачественных клеток: усиленный протеолизис, гликолиз и пентолиз.

При каждой беременности происходит инвазия эпителия хориона в *decidua basalis*. Ткань пузырьного заноса и нормальный трофобласт биологически подобны по следующим признакам: в обоих случаях в матке возникает децидуальная ткань, в яичниках развиваются лютеиновые кисты, в гипофизе наблюдаются «клетки беременности», в крови и моче обнаруживается значительное количество хорионического гонадотропина. Следовательно, клетки пузырьного заноса и клетки нормального молодого трофобласта биологически и морфологически во многом идентичны (Sheldon H.R., 1999; McGregor V., 1998, 2000). В нормальных условиях эктодерма трофобласта находится под влиянием материнских и эмбриональных регуляторных факторов,

в связи с чем трофобласт постепенно переходит из гистиотрофно-деструктивной в гемотрофную органоидную фазу, и тем самым тормозится его рост (Frank S.L., 1999). Регуляторные факторы, тормозящие рост трофобласта, подразделяют на местные и общие. К первым относится, в частности, антитрипсин, продуцируемый децидуей. Общие же регуляторные факторы обусловлены антигенной гетерогенностью хориона, о чем свидетельствует наличие плацентарного антигена в сыворотке крови беременных женщин. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что антигенность плаценты и хориона обусловлена генетическим различием между отцом и беременной женщиной. Указанные генетические различия приводят к образованию синцитиолизин, которые тормозят беспредельный рост трофобласта (Спивакова В.И., 1998; Gondorn D., 1999).

Таким образом, трофобластическая болезнь характеризуется двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречается после частичного или полного пузырного заноса) и трофобластической малигнизацией (инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта (цито-, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток) может встречаться как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завер-

шения (роды, аборт), но наиболее часто это происходит после полного пузырного заноса. Трофобластические неоплазии — это уникальные по биологическим свойствам и клиническому течению опухоли, которые, характеризуясь высокой злокачественностью, быстрым появлением отдаленных метастазов, имеют высокий процент излечения только при помощи химиопрепаратов. Эти опухоли составляют 1% от онкогинекологических образований, преимущественно поражая женщин репродуктивного возраста, после излечения дают возможность сохранить им в значительном большинстве репродуктивную функцию.