

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ
И ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

МАМАТОВА МАЛИКА РУСТАМОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ФОРМ ГЕСТАЦИОННОЙ
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Монография

Андижан-2025 г.

УДК: 618.14-006.882-07-036

Составитель:

Маматова М.Р. – ассистент кафедры Акушерство и гинекологии №1 Андиганского государственного медицинского института.

Рецензенты:

Л.Ф. Абдуллаева – к.м.н., «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Наманганский областной филиал

Н.М. Ахмедова - к.м.н., доцент кафедры Акушерства и гинекологии №1 АГМИ

Маматова М.Р.

Оптимизация ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм гестационной трофобластической болезни: Монография / Маматова М.Р.: – Андиган:

В монографии представлены алгоритм ведения и прогностическая шкала для женщин с гестационной трофобластической болезнью, позволяющие диагностировать и прогнозировать злокачественные формы заболевания.

Монография утверждена и рекомендована к печати Экспертным советом Андиганского государственного медицинского института, протокол № ___ от ___ 2025 года.

Оглавление

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
Введение.....	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (Обзор литературы)	17
§1.1. Эпидемиология гестационной трофобластической болезни	17
§1.2. Этиопатогенез гестационной трофобластической болезни	19
§1.3. Клинические формы гестационной трофобластической болезни.....	22
§1.4. Современная диагностика гестационной трофобластической болезни.....	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
§2.1 Характеристика клинического материала.....	39
§2.2. Методы исследования	40
§2.2.1. Ультразвуковое исследование	41
§2.2.2. Исследование уровня β -ХГЧ.....	42
§2.2.3. Морфологическое исследование	42
§2.2.4. Иммуногистохимический метод исследования	43
§2.3. Статистический анализ	45
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	46
§3.1. Показатели заболеваемости гестационной трофобластической болезнью	46
§3.2. Сравнительная характеристика больных ретроспективной группы.....	48
§3.2.1. Заболеваемость гестационной трофобластической болезнью в зависимости от возраста женщин	48

§3.2.2. Дополнительные факторы, влияющие на частоту гестационной трофобластической болезни.....	50
§3.3. Акушерско-гинекологический анамнез больных гестационной трофобластической болезнью.....	53
§3.4. Особенности клинического течения гестационной трофобластической болезни	57
§3.5. Объективные данные больных с гестационной трофобластической болезнью.....	62
§3.6. Результаты гинекологического осмотра больных с гестационной трофобластической болезнью.....	65
§3.7. Выявленные факторы риска развития злокачественной формы ГТБ.....	67
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ...	71
§4.1. Клиническая характеристика больных с гестационной трофобластической болезнью.....	71
§4.2. Ультразвуковые признаки различных форм гестационной трофобластической болезни	72
§4.3. Значение уровня β -хорионического гонадотропина человека при гестационной трофобластической болезни	77
§4.4. Патоморфологическая характеристика различных форм гестационной трофобластической болезни.....	79
§4.5. Результаты иммуногистохимического исследования с использованием маркера CLIC1	82
§4.6. Критерии риска и прогноз развития злокачественной формы гестационной трофобластической болезни.....	93
Заключение	99
Выводы.....	106
Практические рекомендации	108
Список использованной литературы	109

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГТБ	Гестационная трофобластическая болезнь
ПЗ	Пузырный занос
ЗНП	Злокачественные новообразования плаценты
ХК	Хориокарцинома
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
β -ХГЧ	β -хорионический гонадотропин человека
CLIC1	Chloride intracellular channel protein 1
РСНПМЦОИР	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
ТОПЛ	Трофобластическая опухоль плацентарного ложа
ЭТО	Эпителиоидная трофобластическая опухоль
ESMO	European Society for Medical Oncology
ЗТО	Злокачественная трофобластическая опухоль
ХТ	Химиотерапия
ГТН	Гестационная трофобластическая неоплазия
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИГХ	Иммуногистохимия
ТО	Трофобластическая опухоль
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ПЭТ	Позиционно-эмиссионная томография

ВВЕДЕНИЕ

В разных регионах мира уровень распространенности гестационной трофобластической болезни (ГТБ) сильно варьируется. Возможно, это связано с негативным влиянием различных факторов, воздействующих на человеческий организм. Также это может быть связано с различными статистическими данными и диагностикой в отдельном регионе. Согласно исследованиям, проведенным за последнее десятилетие, распространенность ГТБ в азиатских странах была намного выше, чем в Европе и Северной Америке. Число беременностей, в которых присутствует ГТБ, в США составляет 1 на 1500, а в некоторых штатах Индии эта частота составляет 1 на 200. Показатель заболеваемости в Восточной Азии составляет 1 случай на 120 000 человек, что примерно в 5-15 раз выше, чем в Европе¹. ГТБ включает следующие патологические изменения трофобласта: пузырьный занос (ПЗ) - полный и частичный, а также злокачественные формы: инвазивный ПЗ, трофобластическая опухоль плацентарной площадки, эпителиоидная трофобластическая опухоль и хориокарцинома. В клинической практике наиболее распространенной трофобластической опухолью является ПЗ. Современные классификации данного патологического процесса определяют ПЗ как доброкачественный. Однако полный и частичный ПЗ были предложены Европейским обществом по лечению трофобластических заболеваний и Международным обществом по изучению трофобластической патологии классифицировать их как предраковые состояния и регистрировать в качестве стадии 0 злокачественных трофобластических опухолей. Хориокарцинома (ХК) - наиболее агрессивная форма ГТБ. ХК характеризуется высокой злокачественностью, быстрым отдаленным метастазированием, но в результате ранней диагностики позволяет получить полноценное лечение и сохранить репродуктивное здоровье. Разработка методов ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм ГТБ

¹ A Review of Current Management of Gestational Trophoblastic Disease. European Journal of Medical and Health Sciences, 2022, 4(5), 7–10. Mahendra, I. N. B. et al.

является одной из актуальных проблем современной медицины.

В настоящее время в мире проводится ряд научно-исследовательских работ, посвященных распространенности, диагностике и лечению ГТБ. Однако, работы, связанные с прогнозированием злокачественных форм ГТБ на этапе ПЗ с использованием современных и доказанных методов исследования, таких как иммуногистохимический метод, а также изучение совокупности факторов риска, создание прогностической карты и алгоритма ранней диагностики и прогнозирования злокачественных форм ГТБ, требуют особого внимания и изучения.

Комплекс мер, проводимых в Республике Узбекистан по развитию медицины, включают в себя совершенствование системы здравоохранения и ее адаптацию к требованиям международных стандартов. В этот список входят ранняя диагностика и эффективное лечение онкологических заболеваний. В соответствии со стратегией развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в качестве семи приоритетных направлений обозначены такие задачи, как: «...повышение качества оказания медицинских услуг населению первичной медико-санитарной службой...»². Исходя из этих задач, целесообразным является проведение исследований, направленных на усовершенствование подходов к ранней диагностике и прогнозированию злокачественных форм ГТБ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

Узбекистан в 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по дальнейшему развитию онкологической службы и совершенствованию оказания онкологической помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 4 апреля 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

Использование иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования в изучении ГТБ было предпринято многими исследователями. Так, роль маркера Ki67 изучалась многими исследователями в разные годы, но были получены противоречивые результаты (M. Hasanzadeh, et al., 2013, A. Kar, et al., 2019). Ученые из Турции пришли к выводу, что более высокие уровни экспрессии VEGF, HIF-1альфа и TGFбета3 при хориокарциноме могут быть вовлечены в развитие трофобластических заболеваний (F. Volat et al., 2010). В 2018 году группа бразильских исследователей использовали ИГХ для дифференциальной диагностики полного и частичного ПЗ. В качестве маркера был рекомендован белок p57 (J.M. Madi, et al., 2018). В 2019 году в Индии проведена работа, в которой оценивалась роль регуляторных белков клеточного цикла, таких как циклин E и p63 в дифференциальной диагностике различных форм ГТБ (A. Kar, et al., 2019). Исследователями из Китая было проведено сравнение белковых профилей ПЗ с профилями злокачественно-трансформированных ПЗ. Было обнаружено 18 измененных белков в злокачественно-трансформированной группе. Среди них chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) был выбран авторами исследования 2011 года для дальнейшего изучения, уровни экспрессии CLIC1 в ткани хориокарциномы были выше, чем в ткани полного ПЗ. Исследование показало, что CLIC1 является потенциальным новым прогностическим биомаркером, который может указывать на высокий риск злокачественной трансформации ПЗ. Но данное исследование было ограничено в количестве образцов и, по словам самих исследователей, требовало дальнейшего изучения (Z.H. Shi, et al. 2011).

В нашей стране научных исследований по изучению факторов прогноза

для злокачественных форм ГТБ не проводилось. Эпидемиология ГТБ в Узбекистане изучена недостаточно, в официальной статистике учитываются лишь ее злокачественные формы, отсутствуют единые центры наблюдения за этим заболеванием.

Своевременная диагностика злокачественных форм ГТБ имеет решающее значение для оптимизации планов лечения. При правильном лечении на ранних стадиях у большинства больных возможно своевременное излечение вплоть до сохранения репродуктивного здоровья женщин без ущерба для качества их жизни. Комплексное изучение прогностических факторов трофобластических опухолей с целью улучшения планов лечения пациентов, и разработка научно-обоснованных рекомендаций по прогнозу данного состояния является актуальным вопросом.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

(Обзор литературы)

§1.1. Эпидемиология гестационной трофобластической болезни

ГТБ - является патологией, которая объединяет группу состояний, ассоциированных с беременностью, развивающиеся в результате аномальной клеточной пролиферации трофобласта после оплодотворения [3, с.6; 114, с.79; 124, с.717] и включает в себя доброкачественные формы: ПЗ - полный или частичный и злокачественные формы: инвазивный ПЗ, трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ), эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО) и хориокарциному (ХК) [5, с.54; 50, с.42]. Наиболее часто встречаемые в клинической практике трофобластические опухоли - полный и частичный ПЗ. В современных классификациях эти патологические процессы отнесены к доброкачественным. [13, с.324]. Вместе с тем, Европейское общество лечения трофобластической болезни и Международное общество по изучению трофобластической болезни предложили относить полный и частичный ПЗ к предраковым состояниям и регистрировать как стадию 0 злокачественных трофобластических опухолей. В последнем руководстве European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013 года по диагностике, лечению и наблюдению больных с трофобластической болезнью полный и частичный ПЗ уже отнесены к предраковым состояниям [125, с.39]. Причина повышенного внимания онкологов к ПЗ обусловлена тем, что он может инициировать все известные в настоящее время злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО) [10, с. 28; 12, с. 89; 24, с. 113].

В онкогинекологической структуре показатель ГТБ колеблется от 0,1 до 3,6% [133, с. 355]. Наблюдается значительная вариабельность частоты - от 0,01‰ в таких странах как Африка, Европа, США, Канада до 2,2 ‰ - во Вьетнаме. Женщины восточно-азиатских стран подвержены ТО в 30-40 раз чаще европейских [5, с. 54; 107, с. 7].

Один из крупных трюфобластических центров в Великобритании - Шеффилд ежегодно регистрируют более 600 новых случаев ГТБ, в 72,2% случаях - это полный ПЗ, а ХК - в 17,5%. [122, с. 341].

В Китае общенациональное исследование, проведенное Национальной координационной исследовательской группой Хориома (NCRG) обнаружила частоту ПЗ 0,78 на 1000 живорождений [130, с. 768]. Заболеваемость молярной беременностью в Японии составила 1,5–2,1 на 1000 беременностей [105, с. 7]. В Южной Корее общенациональный уровень заболеваемости ПЗ варьировался от 1,1 на 1000 беременностей до 2,1 на 1000 родов, что сопоставимо с показателями в Японии [139, с. 8]. В Индонезии один из самых высоких зарегистрированных показателей заболеваемости: 13 случаев ПЗ на 1000 беременностей [3, с.7].

Существует значительная вариабельность показателей ГТБ у женщин латиноамериканского происхождения. Отчеты из Латинской Америки включают показатели ПЗ от 0,23-0,25 на 1000 беременностей в Парагвае [120, с. 8] до 4,6 на 1000 беременностей в Мексике [103, с.91] и 8,4 на 1000 родов в Бразилии [70, с. 459].

Имеется схожая вариабельность показателей заболеваемости среди женщин африканского происхождения, хотя имеющиеся данные в основном ограничиваются институциональными исследованиями. В популяционном исследовании в США, К. Hayashi et al., (1982) подсчитали, что отношение заболеваемости ПЗ на 1000 беременностей у женщин африканского происхождения (0,6) было примерно вдвое меньше, чем женщин европеоидной расы (1,2) и представителей других этнических групп (1,2) [80, с. 67-77]. Однако показатели в США ниже, чем в больничных исследованиях в Африке, где показатели на 1000 родов составляют 1,0 (Уганда) [95, с. 344], 3,0-3,8 (Нигерия) [106, с. 218], 1,1 (Тунис) [110, с. 669], 1,2 (Южная Африка) [109, с. 239] и 13,1 на 1000 живорождений в Египте [140, с. 82].

Как и при ПЗ, на международном уровне показатели заболеваемости ХК также сильно различаются, хотя некоторые из этих различий связаны с

теми же методологическими проблемами, которые связаны с эпидемиологическими исследованиями молярной беременности. По данным канцер-регистра Республики Беларусь показатель заболеваемости ХК составил 0,6-0,11 на 10000 беременностей [25, с. 15; 29, с.12]. В Европе и Северной Америке 1 случай ХК на 40 000 беременностей и 1 случай на 40 ПЗ [134, с. 500], в то время как в Юго-Восточной Азии частота ХК достигает одного случая на каждые 500–3000 беременностей [3, с.8]. Данные, полученные из Латинской и Северной Америки (0,2 случая на 10 000 беременностей) и Европе (0,1 на 10 000 беременностей и 0,2-0,4 на 10 000 родов) схожи.

Больничные исследования в Азии и Африке показали частоту от 0,2 до 29 и от 0,3 до 29 на 10 000 беременностей и родов соответственно [62, с.48-51]. Проблемы с определением и методологическим дизайном оказывают еще большее влияние на эпидемиологические исследования ХК, так как этот вариант ГТБ встречается относительно редко.

Географические различия в статистических данных являются препятствием для точных оценок коэффициентов заболеваемости. Тем не менее, большинство данных литературы подтверждает, что заболеваемость ГТБ выше у азиатских женщин, особенно, проживающих в Юго-Восточной Азии. Необходимы более совершенные эпидемиологические исследования, учитывающие временные тенденции, генетические факторы и факторы окружающей среды в контексте точного выявления случаев заболевания.

§1.2. Этиология и патогенез гестационной трофобластической болезни

Многие авторы считают, что ГТБ относится к полиэтиологичным заболеваниям, то есть для его проявления требуется воздействие различных факторов. Комбинация внешних и внутренних условий среды создает благоприятные условия для воздействия этих факторов [6, с. 33; 32, с. 48-54; 39, с. 49-51]. К таким факторам можно отнести следующие состояния: патология плодного яйца, женского и мужского организма, которые

обусловлены его истощением в результате хронических инфекций, интоксикаций, сбоя компенсаторно-приспособительных функций, гормональных нарушений. Такие факторы как возраст, паритет, генетическая предрасположенность, социальные условия, этническая принадлежность, характер питания также имеют немаловажное значение. Не исключена и передача патологического начала по отцовской линии [26, с.111-116; 94, с. 92-104].

В патогенезе опухолевой трансформации трофобластных клеток доказана роль генетических факторов, поэтому ГТБ является генетически обусловленной [66, с. 301-308; 84, с. 449; 92, с. 27-34]. Генетическое исследование кариотипа показало, что большинство полных ПЗ имеют кариотип 46XX и все хромосомы являются отцовского происхождения [92, с. 27-34; 99, с. 1226-1233; 112, с. 238-254]. Это происходит, когда одна яйцеклетка без ядра соединяется со сперматозоидом, который удваивает хромосомы. Интересно, что 10% случаев полных гаплоидно-зиготных (ПЗ) имеют кариотип 46XY из-за оплодотворения яйцеклетки двумя сперматозоидами, при этом митохондриальная ДНК сохраняет материнскую конституцию. В случае частичных ПЗ обнаруживается триплоидный кариотип, возникающий при оплодотворении нормальной яйцеклетки двумя сперматозоидами [21, с. 74-82].

Как было сказано выше, в возникновении ГТБ большую роль играет также воздействие внешних факторов окружающей среды, таких как, урбанизация и плохая экологическая среда. [91, с. 69-76; 134, с. 496]. Такой фактор как питание также вызывает интерес исследователей. Например, известно, что дефицит белка ведет к дефекту генетического набора зиготы [32, с. 48-54]. Было установлено, что риск возникновения ГТБ увеличивается при дефиците каротина (провитамина А), а также фолатов и животного жира [53, с. 29; 60, с. 390].

Из эндогенных факторов не только риска, но и прогноза ГТБ значение возраста женщины отмечается во многих работах. Т.к. ГТБ является

результатом продуктов беременности, страдают ею в основном женщины репродуктивного возраста от 21 до 38 лет (25-29 лет в среднем) [73, с. 235-237; 75, с. 470; 123, с. 406-411]. С возрастом риск малигнизации увеличивается, что важно учитывать при прогнозировании ГТБ [6, с. 54-56].

Эти возрастные тенденции, затрагивающие молодых и пожилых женщин, предполагают, что дефекты яйцеклеток (яйцеклетки преждевременные или перезрелые) являются одной из этиологических факторов, способствующих развитию ГТБ. Подкреплением этой гипотезы являются выводы о том, что эта закономерность постоянна во всех регионах и расах [6, с. 54-56; 134, с. 496-500].

Различают два патогенетических варианта развития ГТБ: персистенция элементов трофобласта после беременности, это характерно для частичного или полного ПЗ, и злокачественная трансформация трофобласта (ИПЗ, ХК, ТОПЛ, ЭТО). Малигнизация элементов трофобласта, таких как цито- и синцитиотрофобласт, а также промежуточных клеток, может возникнуть как во время беременности (нормальной и эктопической), так и после ее завершения (во время родов или аборта). Однако чаще всего это происходит после полного ПЗ [5, с.54; 33, с. 52-59; 54, с.8].

Все ГТБ возникают из трофобластических элементов плаценты и сохраняют некоторые ее свойства, такие как выработка бета - хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ). Инвазивный ПЗ и ХК характеризуются высоким уровнем β -ХГЧ, тогда как ТОПЛ и ЭТО обычно его низкими показателями [5, с. 54-56; 50, с. 42-51].

Во время нормальной беременности клетки трофобласта пролиферируют и формируют плаценту, вторгаясь в эндометрий и сосудистую систему матки при хорошо регулируемых процессах развития [57, с. 2]. Нарушение в этих процессах могут привести к неконтролируемой пролиферации клеток трофобласта, в конечном счете, приводящей к возникновению ГТБ [72, с. 408].

Таким образом, можно считать ГТБ результатом синергизма различных факторов внешней и внутренней среды, приводящих к аномальному оплодотворению. Было проведено большое количество исследований по всему миру и выдвинуто много гипотез, объясняющих патологическую трансформацию клеток трофобласта. Но до сих пор нет доказательств о роли того или иного фактора. Требуется дополнительные исследования в этой области.

§1.3. Клинические формы гестационной трофобластической болезни

Доброкачественная форма представлена ПЗ (молярная беременность), которая является наиболее распространенной формой ГТБ, возникающей после аномального оплодотворения. Молярные беременности подразделяются на две категории: полный и частичный ПЗ [10, с. 28-33; 12, с. 89-93; 14, с. 40-44; 24, с. 113-120]. Частичный ПЗ возникает, когда кажущаяся здоровой гаплоидная яйцеклетка оплодотворяется двумя сперматозоидами, дающими триплоидный кариотип 69XXY (рис. 1) [14, с. 40-44].

Полный ПЗ чаще всего возникает, когда яйцеклетка без хромосом оплодотворяется одним сперматозоидом, который дублирует свою ДНК, давая начало андрогенному кариотипу 46XX (моноспермический). Полный ПЗ может также возникнуть в результате оплодотворения ануклеарной яйцеклетки двумя сперматозоидами, приводя к 46XY (диспермному) кариотипу почти в 10% случаев (рис. 1). Исследования Fisher et al. [67, с. 595-601] показали, что пациенты с рецидивирующими ПЗ могут иметь бипарентальный генетический набор. Генетический анализ показал, что 75% этих случаев имели спорадические или семейные аутосомно-рецессивные мутации в гене *NLRP7* [43, с. 159-169; 46, с. 773-781; 66, с. 301-308], в 5-10% мутацию *KHDC3L* гена [43, с. 159-169]. Кроме того, было показано, что *NLRP7* участвует в активации провоспалительных каспаз [119, с. 612-619;

132, с. 4]. Все же до сих пор остаётся неясным, как мутации в этих генах приводят к молярной беременности.

Злокачественная ГТБ или гестационная трофобластическая неоплазия (ГТН) включает в себя 4 патологических состояния: инвазивный ПЗ, ХК, ЭТО и ТОПЛ [5, с. 54-56; 50, с. 42-51]. Различные подтипы ГТН различаются по частоте встречаемости, а также по иммуногистохимическим и патологическим особенностям, но могут иметь общие генетические характеристики [48, с. 1183].

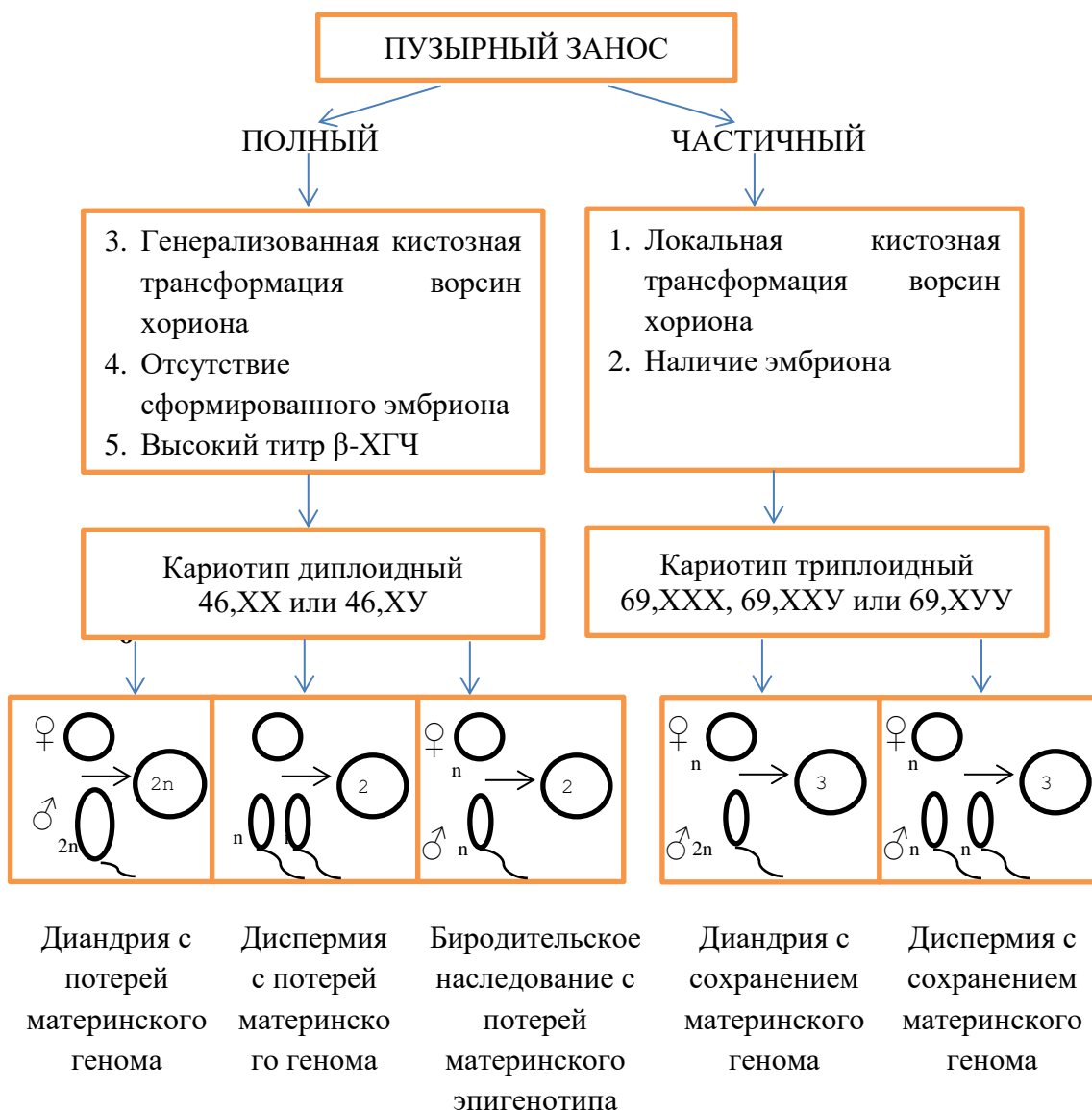


Рисунок 1. Классификация типов пузырного заноса

ИПЗ чаще всего является следствием ПЗ и считается ГТН низкого риска, редко образуются метастазы в легкие [81, с. 394]. Лечится

химиотерапией, и, хотя ИПЗ демонстрирует высокий ответ на лечение, 1-3% рецидивирует и развивается в ХК [1, с. 14-15; 18, с. 345-348].

ХК - самая агрессивная форма ГТН, которая часто образует метастазы во влагалище, легкие, печень и/или головной мозг. ХК может возникнуть после любого типа беременности, включая молярную беременность (50%), нормальную доношенную беременность (22,5%), самопроизвольный аборт (25%) или внематочная беременность (2,5%) [1, с. 14-15; 19, с. 15-19; 35, с. 44-55; 36, с. 276-286]. ХК - заболевание, проявляющееся некрозом тканей и острым кровотечением [140, с. 110]. В опухоли обнаруживаются внутренний слой трофобласта, гиперпластический и анапластический наружный синцитиобласт, ворсинки хориона. ХК обычно метастазирует непосредственно через кровеносные сосуды и через средний слой стенки матки (миометрий). Метастазы обнаруживаются во влагалище, легких, селезенке, пищеварительном тракте, печени, почках [116, с. 98-100].

Из-за высокой кровоснабженности этих опухолей и того факта, что большинство из них очень чувствительны к химиотерапии хирургическое вмешательство часто не рекомендуется, чтобы избежать опасного для жизни кровотечения [107, с. 7-10]. Стратификация пациентов осуществляется прогностической шкалой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и международной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO), и системой анатомического стадирования для ГТН. Система постановки была испытана в полевых условиях в Центре трофобластических заболеваний Шеффилда и больнице Чаринг-Кросс в Великобритании, а с 2002 года получил всемирное признание [65, с. 306-311].

Согласно данной прогностической шкале, включающий такие критерии как возраст, исход предыдущей беременности, интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии, уровень β -ХГЧ сыворотки, число метастазов, локализация метастазов, размер наибольшей опухоли, рассчитывается кумулятивный риск развития резистентной формы

ГТН и выбор тактики лечения определяется суммой факторов риска [113, с. 2].

Большинство пациентов (95%) попадают в группу низкого риска и излечиваются моноагентной химиотерапией [36, с. 276-286]. Наиболее часто применяемыми препаратами являются метотрексат (принадлежит к группе цитотоксических антиметаболитов, иначе известных как аметоптерин) или дактиномицин (противоопухолевый, цитотоксический препарат) [41, с. 130-135]. Метотрексат безопаснее, имеет меньше побочных эффектов и лучшую переносимость. Метотрексат наиболее эффективен при ежедневном введении в течение недели в дозе 30–50 мг/м² внутримышечно один раз в день в течение 7 дней [89, с. 2197]. Наиболее часто используемые методы лечения (дактиномицин 1,25 мг/м² внутривенно в течение 2 недель и метотрексат 30 мг/м² внутримышечно один раз в день в течение 7 дней) сравнивались в трех рандомизированных исследованиях [61, с.7-12]. Ответ пациентов контролируется через регрессионные номограммы β-ХГЧ [41, с. 130-135]. Частыми побочными эффектами являются нарушение функции почек и печени, реже миелосупрессия (подавление функции костного мозга). Наиболее подходящая подтвержденная доза дактомицина составляет 0,5 мг в день. Однако побочные эффекты, вызванные дактомицином, являются более выраженными: более частая миелосупрессия, тошнота, рвота, выпадение волос, мукозит [44, с. 280-286].

Для пациентов с диагнозом ГТН высокого риска (оценка по шкале FIGO ≥ 7) основным методом лечения является комбинированная химиотерапия [42, с. 7-12]. Чаще всего применяют комбинированное лечение в режиме ЕМА/СО (этопозид, метотрексат, актиномицин-D чередуется еженедельно с циклофосфамидом и винкрестином). По разным данным, успешность этого метода лечения составляет до 90%. Следует отметить, что такое лечение, по данным различных научных исследований, статистически достоверно повышало 5-летнюю выживаемость пациентов [44, с. 280]. Однако комбинированная химиотерапия характеризуется более высокой

токсичностью и краткосрочными побочными эффектами, такими как выпадение волос, подавление функции костного мозга, мукозит и периферическая нейропатия. Кроме того, существует небольшая вероятность возникновения вторичных опухолей, особенно из-за воздействия этопозида. Наиболее частые опухоли: рак молочной железы (риск 5,8%), колоректальный рак (риск 4,6%), острый миелолейкоз (риск 17%). Нормальный менструальный цикл возобновляется через 5 месяцев после химиотерапии. Химиотерапия может индуцировать наступление менопаузы у женщин в пременопаузе [50, с. 42-51; 61, с. 7-12].

ТОПЛ и ЭТО - редко встречающиеся опухоли, общая доля в структуре ГТН составляет 0,23% [5, с. 54-56]. Оба вида обычно развиваются через несколько лет после нормальной беременности. Лечение проводится хирургическим путем или химиотерапией первой линии. Оценка по системе FIGO не используется для ТОПЛ и ЭТО, из-за их относительного химиорезистентного фенотипа и продукции скудного количества β -ХГЧ [2, с. 37-48; 22, с. 58-63; 23, с. 48-55; 85, с. 58-62].

Большинство женщин со злокачественными формами ГТБ успешно проходят курс химиотерапии. Тем не менее, немногие из этих пациентов умирают от этого заболевания, как правило, из-за задержки с диагностикой и развития резистентности. Нынешняя система стратификации, хотя и хорошая, но по-прежнему неправильно классифицирует по крайней мере 33% случаев с низким риском, из которых 70-80% имеют оценку FIGO 5 или 6 [65, с. 306-311].

§1.4. Современная диагностика гестационной трофобластической болезни

На протяжении многих лет ученые пытаются обнаружить эффективные и достоверные методы ранней диагностики ГТБ. Существует множество специальных методов исследования, таких как трансабдоминальная биопсия плаценты, амниоскопия, амниография, ангиография, гистероскопия,

гистеросальпингография и другие, которые были предложены в прошлом. Однако из-за их инвазивности и недостаточной информативности при ГТБ, эти методы не получили широкого распространения в медицинской практике [18, с. 345-348; 32, с. 48-54].

ГТБ диагностируется путем оценки анамнеза заболевания, проведения клинического обследования, количественного определения β -ХГЧ в сыворотке крови и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Диагностика заболевания путем оценки клинических симптомов затруднена, поскольку эти симптомы неспецифичны (нерегулярные маточные кровотечения, сильная тошнота, рвота) [102, с. 109-116; 114, с. 79-85].

Пациентки с молярной беременностью обычно диагностируются с помощью УЗИ, где сканирование показывает гетерогенную массу без развития плода [58, с. 1610]. УЗИ является первым радиологическим исследованием, подтверждающим диагноз ГТБ, когда она уже заподозрена по клиническим симптомам и изменению уровня β -ХГЧ в сыворотке крови [50, с. 42-51; 53, с. 28-37]. Сегодня раннее плановое УЗИ и более детальное исследование уровня β -ХГЧ в сыворотке крови позволяют своевременно диагностировать трофобластическую болезнь (обычно уже в первом триместре беременности) и провести эффективное лечение [58, с. 1611]. По сравнению с трансабдоминальным методом трансвагинальный метод УЗИ более точен – имеет более высокое разрешение, что позволяет более точно оценить изменения. В большинстве случаев полного ПЗ, выявляемого в I триместре беременности, в матке наблюдаются образования смешанной эхогенной структуры со множеством мелких кистозных включений, эмбрион не виден. Упомянутые структуры описываются как симптом «снежной бури» или «грозди винограда» [58, с. 1612]. В некоторых случаях наблюдаются гидропические ворсинки (зоны дегенерации). Однако окончательно диагноз ГТБ ставится только после гистологической оценки ткани полости матки (после выскабливания полости матки или вакуум-аспирации) [34, с. 282-286]. Размер матки также необходимо точно оценивать с помощью УЗИ,

поскольку он коррелирует с тяжестью состояния пациентки и предполагаемым риском осложнений [114, с. 79]. УЗИ является так называемым «золотым стандартом» диагностики ГТБ, однако образования смешанной эхогенной структуры не являются специфическим ультразвуковым признаком. Эти образования также могут быть остатками плаценты или тканей плода после самопроизвольного выкидыша [102, с. 109].

Инвазивный ПЗ, ХК и ТОПЛ выявляются на УЗИ как неспецифические очаговые образования с эпицентром в миометрии. Их сложно различить сонографически. Структуры могут быть эхогенными, гипоехогенными, смешанными или мультикистозными. Могут наблюдаться такие изменения, как кровоизлияния, некроз, кисты или васкуляризированные образования. При более распространенном процессе можно наблюдать увеличенную неоднородную матку, тазовое образование больших размеров, прорастающее в другие органы брюшной и тазовой полости. Данное образование сонографически схоже с миомой (гипоехогенное поражение миометрия) или аденомиозом (диффузные патологические процессы, увеличение матки). Его также можно определить как асимметричное утолщение миометрия, кисты миометрия, нечеткую границу соединения эндометрия и миометрия, полипоидное поражение или очаговое образование в миометрии с размытыми краями, которые сливаются с окружающим миометрием [63, с. 3]. Из-за визуального сходства с миомами или аденомиозом дифференцировать ГТН помогает корреляция с концентрацией β -ХГЧ в сыворотке, анамнезом и цветовым доплеровским исследованием. Очень важно дифференцировать ТОПЛ от инвазивного ПЗ или ХК, поскольку ТОПЛ резистентна к химиотерапии, и для ее лечения часто требуется гистерэктомия [63, с. 1]. Инвазивный ПЗ, ХК и ТОПЛ сонографически неотличимы, но ТОПЛ подозревают при наличии повышенного уровня человеческого плацентарного лактогена и невысокого уровня β -ХГЧ в сыворотке крови [2, с. 37-48; 23, с. 48-55].

Ультразвуковое доплеровское исследование очень эффективно в диагностике ГТБ, особенно для оценки инвазии, результатов химиотерапии или рецидивов [63, с. 5]. Цветной поток и спектральная доплерография обычно должны выполняться наряду с обычным УЗИ для первичной диагностики ГТБ. При нормальной беременности доплерография маточных артерий в первом триместре беременности показывает высокое сопротивление потока, низкую диастолическую скорость (за исключением мест имплантации). Сопротивление снижается во втором и третьем триместрах беременности, поскольку артерии превращаются в трофобластическую ткань. При ГТБ высокоскоростные волны с низким сопротивлением наблюдаются в первом триместре и начале второго триместра из-за аномально пролиферирующей трофобластической ткани и сильного разрастания артерий. Возникающие артериовенозные шунты сопровождаются неоваскуляризацией инвазивной ткани миометрия, что приводит к хаотическому расположению сосудов. Поток крови рассматривается как поток с высокой скоростью, но с низким сопротивлением. Сопротивление кровообращения можно оценить по различным показателям, определяемым по форме волны маточной артерии (показатели пульсации (PI) и сопротивления (RI)). Границы данных показателей не установлены, но RI менее 0,4 и PI менее 1,5 свидетельствуют о низкой резистентности маточной артерии при наличии трофобластической неоплазии [94, с. 92-104]. Ультразвуковая доплерография также может помочь диагностировать инвазивное заболевание, если отмечается аномальное расширение сосудов в миометрии. Следует отметить, что данные изменения могут наблюдаться и вследствие других причин усиления тазового кровотока (например, при внематочной беременности, воспалении органов малого таза, нетрофобластической опухоли малого таза или патологических изменениях маточных артерий и вены). ГТН является наиболее частой причиной патологических изменений сосудов матки (формируются артериальные и венозные шунты и псевдоаневризмы). Эти

изменения часто регрессируют сами по себе, но для ранней диагностики возможного рецидива заболевания рекомендуется контролировать уровень ХГЧ в сыворотке крови [63, 4].

При распространении процесса применяют современные методы визуализации: компьютерную томографию (КТ), ангиографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Перспективным диагностическим инструментом для выявления ГТБ, мониторинга реакции на лечение и диагностики рецидивирующих или резистентных форм заболевания после применения химиотерапии является ПЭТ/КТ. Использование вышеупомянутых методов визуализации позволяет на ранней стадии диагностировать и правильно лечить ГТБ [63, с. 6-7].

При ГТБ на КТ выявляют увеличение матки с очаговыми, неравномерными, небольшими поражениями в области таза, возможно двустороннее увеличение яичников при наличии множественных тека-лютеиновых кист. При распространении заболевания отмечается повышение плотности тканей в параметрии. КТ также выявляет сосудистые изменения, которые могут привести к злокачественной патологии [18, с. 345-348].

Если доплеровская визуализация является методом первого выбора для диагностики сосудистых поражений матки, то ангиография является методом первого выбора у пациенток, которым может быть выполнена эмболизация для лечения этих поражений, если они сохраняются, несмотря на химиотерапию, или осложняются рефрактерными, опасными для жизни внешними поражениями (вагинальные или внутрибрюшинные кровотечения). В таких случаях обычно проводят срочное хирургическое лечение – перевязывают маточную артерию или проводят гистерэктомию. Следует отметить, что катетеризация и эмболизация маточных артерий являются безопасными и эффективными альтернативными методами сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста. Целью лечения является уменьшение изменений как минимум на 80%. Для остановки рецидивирующего кровотечения может потребоваться повторная

эмболизация. Инфаркт матки маловероятен из-за широкого распространения коллатеральных сосудов. Боль, требующая применения опиоидных анальгетиков, является частым осложнением лечения. Другие рутинные показания к ангиографии при трофобластических неоплазиях включают селективную эмболизацию изолированных вагинальных метастазов и химиоэмболизацию метастазов в печени. При ангиографии метастазы в печень проявляются как гипervasкуляризированные образования с аневризмами на периферических концах печеночных артерий в артериальной фазе и персистирующими сосудистыми «озёрами» в венозной фазе [63, с. 7; 94, с. 92-104].

МРТ является более совершенным методом, чем УЗИ, в обнаружении инвазии заболевания в параметрий. Она выглядит как гетерогенное гиперинтенсивное образование T2 вне матки [63, с. 6]. МРТ можно использовать для оценки глубины инвазии в миометрий и распространения заболевания в более сложных случаях или при подозрении на злокачественные изменения. Патологические изменения при наличии ПЗ могут быть весьма неспецифичными при МРТ-исследовании. В первом триместре беременности изменений обычно очень мало или вообще нет. Во втором триместре беременности ПЗ обычно выглядит как гетерогенная гиперинтенсивная опухоль, искажающая нормальное T2-взвешенное изображение, также наблюдаются характерные кистозные включения. В режиме T1 различают изоинтенсивное или слегка гиперинтенсивное изображение миометрия, видны участки кровотечения. ГТН имеют сходные особенности: эпицентр опухоли в миометрии, инвазия параметрия, более выраженные кровоизлияния и некроз [63, с. 6; 94, с. 92].

При диагностике метастазов в легких КТ более чувствительна, чем рентгенография грудной клетки. Паренхиматозные метастазы в легкие представляют собой множественные округлые образования мягкой тканой плотности, обычно размером до 3 см. Поражения могут быть изолированными, милиарными, в редких случаях можно наблюдать

кавитацию (пустое пространство). Большое количество трофобластической ткани вследствие эмболизации легочной артерии может привести к острой легочной артериальной или легочной гипертензии. КТ может выявить большой внутрисосудистый опухолевый тромб, который может привести к инфаркту легкого. Как паренхиматозные, так и внутрисосудистые метастазы могут кровоточить из-за гиперваскуляризации, что приводит к появлению воздушной тени или «матового стекла». Менее распространенные эндобронхиальные опухоли могут вызывать эндобронхиальную обструкцию. Жидкость в плевре может возникнуть вследствие кровотечения из узлов легкого. При обнаружении метастазов в легких или во влагалище увеличивается риск поражения ЦНС, поэтому пациентам рекомендуется пройти МРТ или КТ-обследование. Метастазы в головной мозг обычно множественные, локализуются на стыке серого и белого вещества, могут наблюдаться кровоизлияния и окружающие их отеки [94, с. 92-104].

Патологические изменения во влагалище обычно возникают при распространении заболевания из близлежащих очагов матки. Метастазы влагалища обычно выявляются на МРТ, где в режиме T2 наблюдаются гиперинтенсивные поражения стенки влагалища с нечеткими краями. Изолированные вагинальные метастазы можно эффективно лечить с помощью селективной эмболизации. Метастазы в печень возникают на поздней стадии заболевания и указывают на плохой прогноз. УЗИ печени можно проводить одновременно с исследованием органов малого таза, но пациентам с метастазами в легких или влагалище или лицам с высоким риском заболевания следует пройти КТ брюшной полости. Как при КТ, так и при МРТ-исследованиях, метастазы в печени обычно выявляются как гиперваскуляризированные образования с очевидным усилением контраста в артериальной фазе, иногда с геморрагической трансформацией. На КТ эти поражения неотличимы от других гиперваскулярных опухолей печени, и их никогда не следует подвергать биопсии, поскольку у пациента существует риск смертельного кровотечения [63, с. 6]. Сегодня потенциальная польза

ФДГ-ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой) и ПЭТ/КТ исследований для диагностики рецидивирующих или метастатических ГТБ активно обсуждается, но информация об этих исследованиях отсутствует [133, с. 355].

Хорионический гонадотропин человека. При ГТБ клетки трофобласта продуцируют β -ХГЧ, в связи с чем его уровень в сыворотке крови значительно повышается по сравнению с нормальным уровнем на определенной неделе беременности [41, с. 130-135]. Следует отметить, что при диагностике ГТБ β -ХГЧ может быть неверно интерпретирован, поскольку его уровень может изменяться и по другим причинам. Например, иногда колебания этого гормона характерны даже при нормально протекающей беременности (при многоплодной беременности). Для наиболее точной оценки имеющейся патологии рекомендуется опираться не только на уровень β -ХГЧ в сыворотке крови, но и на визуализирующие исследования [63, с. 2].

После постановки диагноза пациентки обычно проходят лечение с помощью дилатации и кюретажа полости матки. После эвакуации ПЗ пациентки наблюдаются путем последовательных измерений уровня β -ХГЧ [78, с. 285-295; 138, с. 323-328]. Это необходимо, поскольку хирургическая эвакуация не бывает эффективной на 100%, и любое остаточное заболевание может восстановиться в виде злокачественной трансформации (10%) [21, с. 74-82]. Неспособность β -ХГЧ вернуться к нормальному уровню с развитием плато (3 раза подряд) или повышением (2 раза подряд) значений указывает на злокачественную трансформацию, так называемая персистирующая трофобластическая болезнь или трофобластическая неоплазия [124, с. 717-729]. Повторная биопсия для подтверждения злокачественных изменений не проводится из-за риска вызвать массивное кровотечение из этих обильно кровоснабженных опухолей. В прошлом, до открытия эффективных методов лечения, смертность от трофобластических неоплазий была очень высока [129, с. 1287].

Внедрение иммуногистохимического (ИГХ) исследования позволило в сложных ситуациях проводить дифференциальную диагностику между различными формами ГТБ, а также дает возможность прогнозированию злокачественной трансформации ПЗ.

С конца XX века для диагностики ГТБ используются главным образом четыре метода исследования: клинический, рентгенологический, гистологический и гормональный [3, с. 12; 5, с. 54].

Современные открытия в области молекулярной генетики и эмбриологии убедительно подтверждают, что хромосомные аномалии играют важную роль в возникновении ГТБ [66, с. 301-308; 84, с. 449, 92, с. 27-34]. Была выявлена роль онкофетальных генов (С-мус, с-erbB-2, bcl-2, p53, Rb, H19) в патогенезе трофобластических опухолей [84, с. 449-485; 92, с. 27-34].

Диагностика ГТН включает повышение уровня β -ХГЧ после эвакуации ПЗ и/или гистологически диагностированная ХК или инвазивный ПЗ, ЭТО или ТОПЛ. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) стандартизировала критерии β -ХГЧ для этой цели [65, с. 306-311]. FIGO были представлены следующие критерии:

1- Плато уровня β -ХГЧ из 3 значений $\pm 10\%$, зарегистрированное в течение 3 недель (1, 7 и 21 дни).

2- Повышение уровня β -ХГЧ $>10\%$ от 3 значений, зарегистрированных в течение 2 недель (1, 7 и 14 дни).

3- Сохранение определяемого β -ХГЧ в течение >6 месяцев после удаления пузырной ткани.

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования на сегодняшний день являются неотъемлемой частью диагностики многих заболеваний, в первую очередь в онкологии. ИГХ исследование - является разновидностью гистологического исследования. Метод основан на выявлении и определении точной локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) с помощью иммунологических и гистохимических реакций.

Позволяет не только верифицировать диагноз, определить стадию и тяжесть процесса, но и дать прогноз относительно течения заболевания и терапевтических возможностей [76, с. 1747-1760; 88, с. 54-60; 92, с. 27-34; 104, с. 381-387].

Использование ИГХ метода в изучении ГТБ было предпринято многими исследователями. Так, роль маркера Ki67 изучалась многими исследователями в разные годы, но были получены противоречивые результаты. Лишь в одной работе, проведенной в 2013 году иранскими учеными по изучению экспрессии маркера Ki67 в ткани ПЗ, была показана его высокая роль в прогнозировании гестационной трофобластической неоплазии [79, с. 572; 88, с. 54-60]. Ученые из Турции пришли к выводу, что более высокие уровни экспрессии VEGF, HIF-1альфа и TGFбета3 при хориокарциноме могут быть вовлечены в развитие трофобластических заболеваний [51, с. 19-23].

В 2018 году группа бразильских исследователей использовали ИГХ для дифференциальной диагностики полного и частичного ПЗ. В качестве маркера был рекомендован белок p57 [76, с. 1747].

Другие исследования показали важную роль маточных естественных клеток-киллеров (uterine natural killer cells) в регуляции инвазии и пролиферации трофобласта [142, с. 6458].

В 2019 году в Индии проведена работа, в которой оценивалась роль регуляторных белков клеточного цикла, таких как циклин E и p63 и маркер пролиферации Ki-67 в дифференциальной диагностике различных форм ГТБ [88, с. 54-60].

В последнее время белок CLIC1 привлекает большое внимание исследователей со всего мира в подробном изучении онкологических заболеваний. Так, в 2011 году ученые из Китая, пришли к выводу, что потенциальным прогностическим биомаркером для ПЗ может служить также белок CLIC1 [131, с. 153-160]. Семейство генов CLIC включает, по крайней мере, 5 членов, это недавно идентифицированные белки CLIC1-CLIC5 [59, с.

155]. Данные белки демонстрируют высокую степень гомологичности в их карбоксильных концах [71, с. 31-40]. Исследователями сообщается об усиленной экспрессии CLIC1 в плазме и ядерных мембранах культивируемых клеток [127, с. 40973]. Функции белка CLIC1 варьируются от ионного гомеостаза для регуляции объема клеток, трансэпителиального транспорта и регуляции электрической возбудимости. В недавних работах, CLIC1 был предложен как новый потенциальный прогностический и терапевтический агент при карциноме желудка [59, с. 155]. В другом отчете говорилось о том, что повышенная экспрессия CLIC1 сильно коррелировала с метастазами в лимфатические узлы, лимфатической и периневральной инвазией, патологическим стадированием и плохой выживаемостью [136, с. 562].

Были предположения, что сверхэкспрессия CLIC1 модулирует клеточное деление и/или передачу сигналов против апоптоза, приводящая к клеточной трансформации [136, с. 562-571]. Повышенная экспрессия CLIC1 значительно связана с плохой выживаемостью пациентов, тогда как низкая экспрессия CLIC1 сильно коррелировала с лучшим прогнозом [59, с. 55].

Таким образом, из-за различий, связанных с риском развития ГТН, клинически важно различать полный ПЗ, частичный ПЗ и немолярную беременность. Хотя большинство случаев могут быть диагностированы опытным патологоанатомом, ранние эвакуированные случаи и мозаичные или химерные случаи являются сложными и могут потребовать вспомогательных подходов, основанных на уникальном генетическом составе ПЗ. Полный и частичный ПЗ можно отличить от неразвивающейся беременности или немолярной беременности с помощью иммуногистохимического окрашивания для p57 [76, с. 1747-1760].

ГТН уникальны среди всех солидных опухолей, поскольку это единственные опухоли, которые содержат ДНК другого лица (например, отца). Сложные генетические исследования помогают при дифференциальной диагностике различных видов ГТБ. Но данный метод не

является общедоступным и требует дорогостоящего оборудования. Следовательно, поиск доступных методов ранней диагностики является актуальной проблемой на сегодняшний день.

Несмотря на многочисленность исследований в области ГТБ, прогнозирование и ранняя диагностика злокачественных форм до сих пор остаются нерешенной проблемой в современной медицине и требуют поиска доступных, современных и достоверных методов.

Резюме к I главе

Таким образом, исходя из анализа литературных данных, мы пришли к выводу, что изучение различных аспектов ГТБ стоит в центре внимания мировой экспериментальной и практической медицины. В литературе можно найти немало работ, посвященных различным аспектам ГТБ, но ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика злокачественных форм с применением современных методик изучены явно недостаточно и нуждаются как в расширении уже проведенных работ, так и в выявлении новых подходов, в особенности, с учетом региональных особенностей данной патологии.

Возраст матери, наличие в анамнезе ГТБ, раса и географический регион были определены как явные факторы риска ГТБ. Можно предположить, что этиологические факторы во время гаметогенеза и оплодотворения действуют синергетически.

На сегодняшний день эпидемиология ГТБ в Узбекистане изучена недостаточно, статистикой учитываются лишь ее злокачественные формы, нет единых центров наблюдения за этим заболеванием. Отсутствие методических принципов мониторинга женщин после эвакуации ПЗ зачастую приводит к позднему выявлению заболевания, неадекватной химиотерапии, проводимой в клиниках, не имеющих опыта лечения, с последующим развитием резистентных опухолей и ухудшением прогноза.

Мониторинг β -ХГЧ является основным методом оценки процесса трансформации из доброкачественного в злокачественные формы заболевания. Однако не существует никакого диагностического метода, чтобы предсказать это преобразование.

Из-за склонности к инвазии и метастазированию трофобластическая болезнь требует правильной диагностики и своевременного лечения.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1 Характеристика клинического материала

Для решения поставленной цели и задач исследование нами было проведено в два этапа – ретроспективный и проспективный.

Ретроспективный этап исследования помог составить объективную характеристику конкретного заболевания, провести анализ изучаемой патологии и влияние на его частоту различных факторов внешней и внутренней среды и позволил разработать меры по профилактике и снижению уровня заболеваемости.

В качестве объекта для ретроспективного анализа служили 362 женщины с ГТБ, включающие 353 женщин с ПЗ и 9 - с ХК. Проведен анализ архивных данных за 2012-2021 гг., в котором были проанализированы районы и города, которые являлись территориальными единицами Андижанской области.

В ретроспективном исследовании было установлено, что возраст больных был от 18 до 49 лет. Возраст при ПЗ колебался между 18 и 45 годами, а при ХК - между 19 и 49 годами. Средний возраст составил $30,2 \pm 1,4$ лет, при ПЗ – $28,2 \pm 1,3$ лет и при ХК – $33,4 \pm 1,6$ лет.

Проспективный этап исследования включал в себя 71 женщину, которые в свою очередь были разделены на 3 группы:

- 1 - 27 пациенток с доброкачественным ПЗ
- 2 - 23 пациенток с инвазивным ПЗ и
- 3 - 21 пациенток с ХК.

В качестве контроля служили 25 женщин с неразвивающейся беременностью.

Сбор материалов для исследования был проведен на базе филиалов Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), а также в гинекологическом отделении Андижанского филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

Возраст больных в проспективной группе колебался от 19 до 49 лет, средний возраст был $28,3 \pm 1,4$ лет, для ПЗ он составил $26,3 \pm 1,4$ лет, для злокачественных форм – $30,2 \pm 1,7$ лет.

Всем женщинам проспективной группы, включая группу контроля, было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием маркера CLIC1.

§2.2. Методы исследования

В процессе выполнения научной работы были использованы следующие методы исследования: общеклинические (сбор жалоб, анамнеза, в том числе оценка акушерско-гинекологического анамнеза, изучение сопутствующей патологии), специальные (гинекологический осмотр), клинико-лабораторное обследование (общеклинические, биохимические), инструментальное (ультразвуковое), морфологические (гистологические и иммуногистохимические) и статистическая обработка данных.

Объективные данные при ГТБ у пациенток изучались по следующим критериям: общее состояние больных, данные объективного осмотра, гинекологического осмотра: в зеркалах - шейки матки и влагалища, бимануального исследования матки и яичников. При ПЗ состояние гениталий изучалось до и после эвакуации содержимого матки (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Дизайн исследования

2.2.1 Ультразвуковое исследование

УЗИ проводилось аппаратом фирмы «GE Voluson P8» трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками с частотой 3,5 и 5,0 соответственно, в В-режиме и режиме цветового доплеровского картирования.

Было проведено динамическое УЗИ всем пациенткам, поступившим в гинекологическое отделение с подозрением на ГТБ до и после эвакуации содержимого полости матки, а также каждые 7 дней в течение 1 месяца.

Эхографически характерными признаками ПЗ являются: увеличение размеров матки, несоответствующее ожидаемому сроку беременности, отек хориона и наличие множественных полостей, четкая граница между молярной тканью и стенкой матки, расширение сосудов миометрия, увеличение и четкие границы полости матки с содержанием множественных гипо- и анэхогенных ячеистых структур диаметром 4-6 мм (симптом "снежной бури"), наличие текалютеиновых кист в яичниках, отсутствие сердцебиения эмбриона или плода, а в случае полного патологического зачатия - полное отсутствие визуализации.

При инвазивном ПЗ и ХК определялись следующие специфические эхографические симптомы: не чёткость контура полости матки с локальной

гиперваскуляризацией в данной месте. Оценивались размеры матки, расположение, структура опухоли, наличие степени инвазии её в миометрий, изменения визуализации сосудистого рисунка матки. Проводился осмотр яичников, их размеры, наличие тека-лютеиновых кист. Также проводился осмотр органов брюшной полости на наличие метастазов и сопутствующей патологии.

Цветовое доплеровское картирование служило дополнением к обычному УЗИ, позволяя выявлять трудно визуализируемые опухолевые узлы.

2.2.2. Исследование уровня β -ХГЧ

Всем обследуемым женщинам проспективной группы до эвакуации содержимого матки, а также каждую неделю после эвакуации в течение 6 месяцев проводился мониторинг титра сывороточного уровня β -ХГЧ иммунологическим методом для контроля развития процесса. С этой целью использовалась кровь из локтевой вены натощак.

Увеличение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови подряд в 3 измерениях каждые 7 дней или его плато информировало о наличии одного из злокачественных видов ГТБ.

2.2.3. Морфологическое исследование

Морфологическое исследование проводилось после эвакуации содержимого матки для всех пациенток с подозрением на ПЗ. С этой целью материал, полученный методом вакуум-аспирации и/или кюретажа полости матки, был зафиксирован в 10% нейтральном формалине. Фиксированные формалином ткани были погружены в парафин, разделены на 5 мкм и установлены на предметные стекла, покрытые силаном. Срезы депарафинизировали и регидратировали через нисходящие сорта спирта до дистиллированной воды с последующей блокировкой эндогенной пероксидазой с помощью 3% гидропероксидазы в фосфатно-солевом буфере.

Затем срезы были окрашены гематоксилин-эозином. Оценка и фотографирование микропрепаратов были проведены микроскопом МБИ-13 фирмы “ЛОМО” в патоморфологической лаборатории ООО «Premium Diagnostiks».

2.2.4. Иммуногистохимический метод исследования

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось в частной патоморфологической лаборатории ООО «Premium Diagnostics» под логотипом «Mediofarm» под руководством главного патоморфолога Республики Узбекистан, профессора Нишанова Д.А.

Для достижения поставленной цели исследования были задействованы 71 пациентка с ГТБ, которым было проведено ИГХ с определением маркера CLIC1. Образцы тканей ГТБ, использованные в этом исследовании, были получены в РСНПМЦОиР и его филиалах. Забор тканей контрольной группы был получен в гинекологическом отделении Андиджанского областного перинатального центра. Все диагнозы были гистологически подтверждены. Образцы тканей были получены путем первичного выскабливания полости матки или методом трепан-биопсии, промыты физиологическим раствором, а затем немедленно помещены в формалин.

«Фиксированные формалином ткани были погружены в парафин, разделены на 5 мкм и установлены на предметные стекла, покрытые силаном. Срезы депарафинизировали и регидратировали через нисходящие сорта спирта до дистиллированной воды с последующей блокировкой эндогенной пероксидазой с помощью 3% гидропероксидазы в фосфатно-солевом буфере; затем срезы подвергали воздействию микроволнового антигена. После этого их промывали в фосфатно-солевом буфере и блокировали кроличьей сывороткой (ДАКО, Дания) в течение 2 часов. Затем их инкубировали в течение ночи при 4°C с поликлональным антителом CLIC1 (разведение 1:200, Elabscience Biotechnology Co., China). После 3 промывок в фосфатно-солевом буфере срезы инкубировали со вторичным

конъюгированным с пероксидазой антителом, (1:1000) в течение 1 часа при комнатной температуре. Иммунореактивность была выявлена диаминобензадином (ДАКО, Дания) для повышения чувствительности и образования коричневого нерастворимого осадка в иммунопозитивных участках. Срезы были окрашены гематоксилином и помещены на покровное стекло. Негативные контрольные образцы инкубировали с раствором, лишенным каких-либо первичных антител. Ткани опухолей тела матки были выбраны для положительного контроля в соответствии с протоколом антитела CLIC1. Срезы исследовали под мощным (x400) световым микроскопом. 4 поля на раздел были выбраны случайным образом, и изображения были сняты с помощью цифровой камеры, зафиксированной к окуляру микроскопа.

Срезы тканей были оценены в соответствии с яркостью и интенсивностью полученного окрашивания клеток в поле зрения следующим образом: 1 балл – негативная реакция (отсутствие позитивно-окрашенных клеток), 2 балла – слабое окрашивание клеток, 3 балла – умеренное окрашивание и 4 балла – сильное окрашивание клеток в коричневый цвет. Образцы также были градированы в соответствии с процентом окрашенных (позитивных) на антиген клеток: 0 баллов – отсутствие положительных клеток в поле зрения; 1 балл – наличие общей массы положительных клеток на антиген от 1%, но не более 20% от всех клеток трофобласта в поле зрения; 2 балла – наличие общей массы положительных клеток на антиген от 21%, но не более 50% в поле зрения; 3 балла – наличие общей массы положительных клеток на антиген от 51%, но не более 80% в поле зрения; 4 балла – от 81% до абсолютного числа положительных клеток в поле зрения. Так как CLIC1 экспрессируется в большей степени кариолеммой, то при ИГХ оценке образцов баллы касательно окрашивания позитивных клеток проводилось по позитивным (коричнево-окрашенным) ядрам клеток трофобласта или опухоли.

§2.3. Статистический анализ клинического материала

Статистическая обработка полученных результатов проводилась нами в пакетах прикладной программы MS Office Excel 2019 с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), функции среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P), с применением стандартных методов параметрической и непараметрической статистики.

Уровень значимости для соответствующих критериев составлял $P < 0,05$.

Оценку достоверности различий между качественными параметрами сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат).

Оценка выраженности связи между уровнем b-ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 у женщин с ГТБ осуществляли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Выявление значимых факторов риска злокачественной формы ГТБ проводили при помощи метода логистической регрессии с бинарной зависимой переменной, путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости

Проверка значимости модели регрессии проводилась с использованием F-критерия Фишера.

Расчет коэффициента распространенности ГТБ вычислялся по стандартной формуле на 10 000 беременностей.

$$K = \frac{a}{b} \cdot 10000$$

Где K – искомый показатель; a – число случаев заболевания; b – среднее число беременностей.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

§3.1. Показатели заболеваемости гестационной трофобластической болезнью

В Андижанской области за период с 2012 по 2021 годы было выявлено 362 случая заболевания ГТБ, что составляет ежегодно в среднем $34 \pm 9,7$ больных. Случаев ХК было 9 (2,4%), а ПЗ - 353 (97,6%). Среди жителей города, было выявлено 115 (31,7%) случаев заболевания ГТБ (что составило в среднем 12 случаев ежегодно), среди жителей районов области – 247 (68,2%) случаев ГТБ (ежегодно в среднем 28 случаев). Больные с ПЗ среди городских и районных жителей составляли 112 (30%) и 244 (67%) соответственно. Для ХК этот показатель составил 3 (1%) и 6 (2%) соответственно (рис. 3.1).

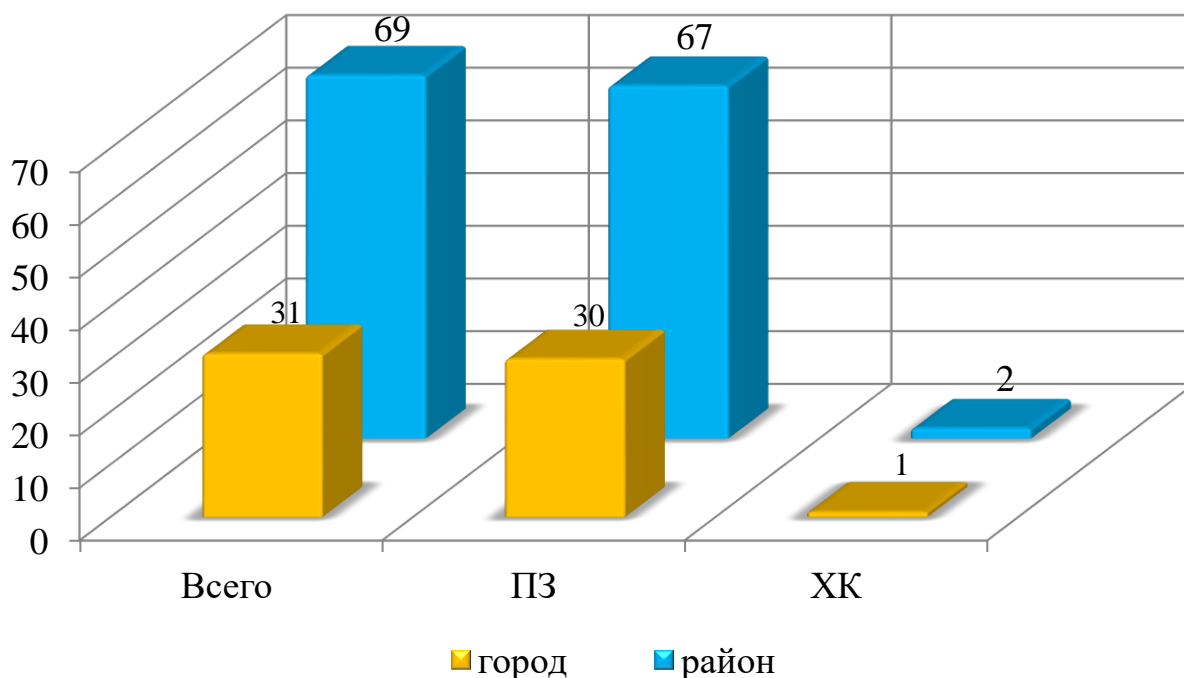


Рисунок 3.1. Распространенность по месту проживания пациенток с ГТБ в Андижанской области (2012-2021 гг), %

Уровень заболеваемости различными формами ГТБ по отношению к среднегодовому количеству беременностей показана на таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Уровень заболеваемости ГТБ в городах и районах Андижанской области

№	Город и район	ПЗ	ХК	Количество беременностей	Показатель заболеваемости (10 000 беременностей)		
					Всего	ПЗ	ХК
Город							
1	Андижан	109	3	101840	11	10,7	0,3
2	Ханабад	2		8580	2,3	2,3	
3	Карасу	1		9570	1,0	1,0	
Всего по городам		112	3	119990	9,6	9,3	0,3
Район							
4	Андижан	34	2	74080	4,7	4,5	0,2
5	Асака	30	1	84440	3,6	3,5	0,1
6	Балыкчи	17	1	48990	3,6	3,4	0,2
7	Булакбаши	11		34170	3,2	3,2	
8	Избаскан	22	1	62970	3,5	3,4	0,1
9	Джалакудук	9		43450	2,0	2,0	
10	Ходжаабад	7		28260	2,4	2,4	
11	Кургантепа	11		39550	2,7	2,7	
12	Мархамат	10		43250	2,3	2,3	
13	Алтынкуль	31	1	50680	6,2	6,1	0,1
14	Пахтаабад	25		50840	4,9	4,9	
15	Шахрихан	20		81230	2,4	2,4	
16	Улугнар	5		14130	3,5	3,5	
17	Бустан	9		18160	4,0	4,0	
Всего по районам		241	6	642400	3,9	3,8	0,1
Всего		353	9	768 360	4,71	4,6	0,11

Исходя из данных таблицы 3.1, частота ГТБ в целом по области составила 4,71 случая на 10000 беременностей. Для ПЗ этот показатель составил 4,6, при ХК - 0,11, выявлено, что у жительниц города, ГТБ встречалась в 2,4 раза чаще по сравнению с жителями районов – 9,6 и 3,9 на 10 000 беременных соответственно. Преимущественная занятость в интеллектуальной и производственной сфере в определенной мере ограничивает возможность городских женщин в полноценном грудном вскармливании детей, а также предопределяет большую частоту искусственного прерывания беременности (по стат. данным репродуктивного центра области, среди городских женщин искусственный аборт составляет 10,0%, а сельских женщин – 6,0% от общего количества беременностей).

Показатель частоты ГТБ в разных районах был различным: от 6,2 в Алтынкуле до 1,0 в Карасу.

§3.2. Сравнительная характеристика больных ретроспективной группы

3.2.1. Заболеваемость гестационной трофобластической болезнью в зависимости от возраста женщин

С целью определения более достоверных данных, нами были проанализированы больные ГТБ не только по количеству зарегистрированных случаев, а также по возрасту пациенток по отношению к количеству беременных, проживающих в регионе. При этом вычислялось количество случаев ГТБ на 10 000 беременных в различных возрастных группах.

Как показано на рис. 3.2 пик заболеваемости ПЗ приходится на возраст 20-29 лет (52%), а ХК на возраст 30-39 лет (39%). Наименьший показатель частоты как для ПЗ, так и для ХК - пациентки до 20 лет. Наряду с этим, наибольшее соотношение между ХК и ПЗ было зафиксировано в этой возрастной группе как 1:17 в пользу ПЗ, после чего эта разница сокращается и составляет 1:2 и 1:3 в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет соответственно

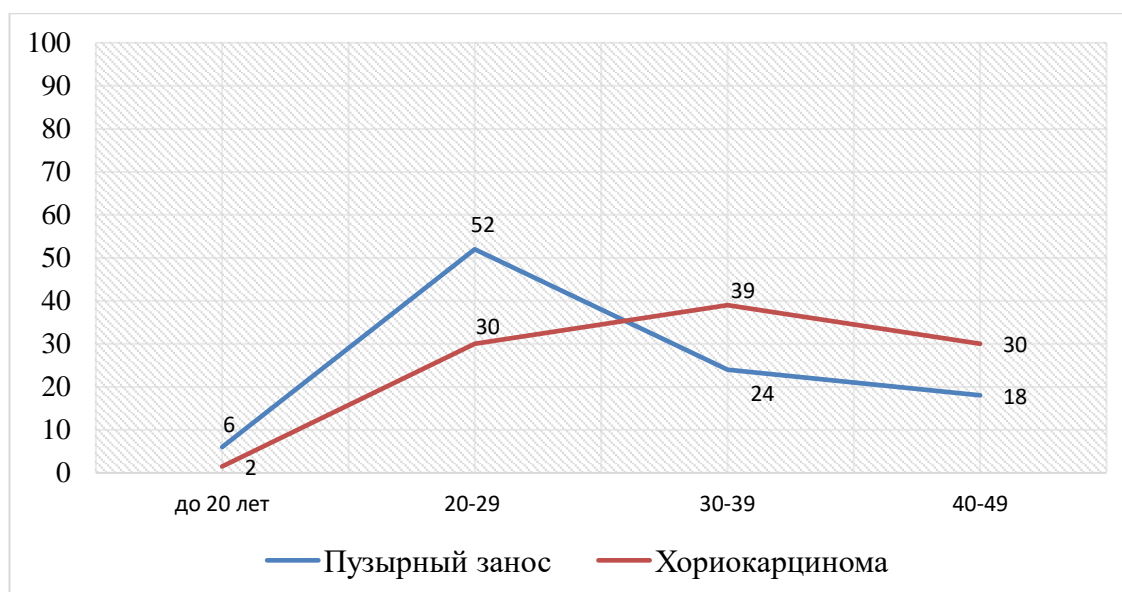


Рис. 3.2. Распределение по возрасту пациенток с ГТБ, %

Тем не менее, приведенные выше данные о возрастном составе пациентов с ГТБ не отражают истинной частоты заболевания, поскольку известно, что заболеваемость определяется по числу беременностей. Мы рассчитали соответствующие среднегодовые показатели возрастной заболеваемости.

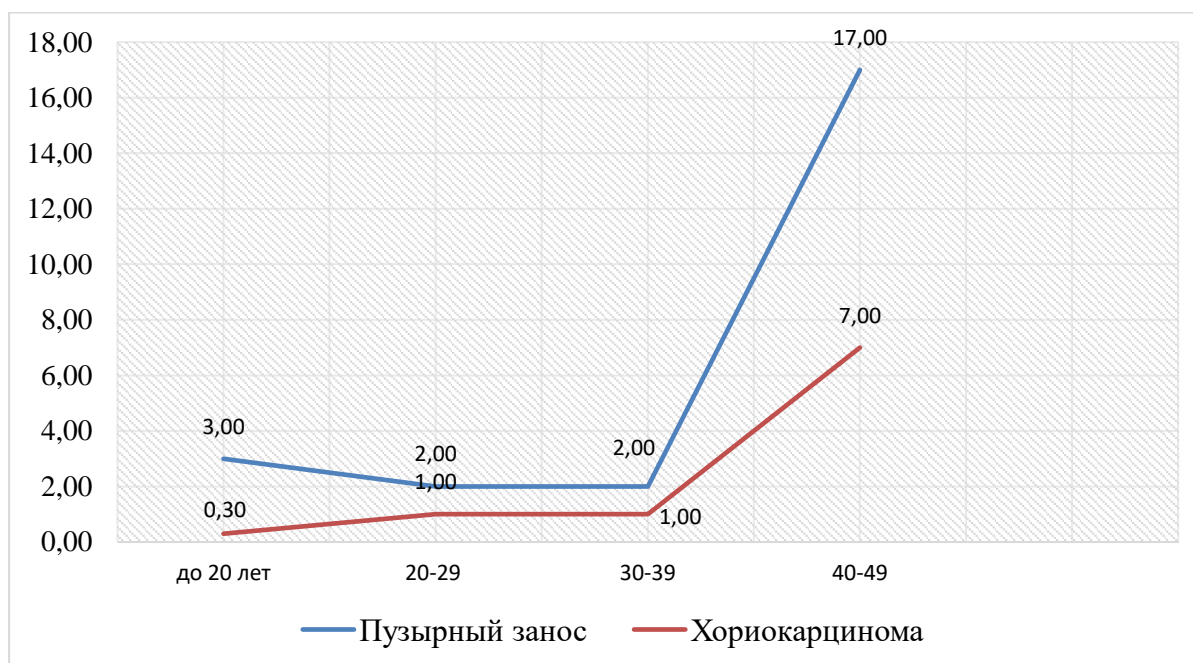


Рис. 3.3. Возрастная структура женщин с ГТБ (расчет на 10 000 беременных).

Согласно рисунку 3.3, выявлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости ГТБ наблюдается среди лиц в возрасте от 40 до 49 лет. Ученые объясняют низкую заболеваемость в этой возрастной группе не склонностью к заболеванию ГТБ, а низким уровнем беременностей (2,0 на 10 000) в данной возрастной категории. Что касается ПЗ, замечены два пика заболеваемости: в молодом возрасте, в период полового созревания, и в возрасте, когда функция половой системы у женщин начинает угасать. В случае ХК, напротив, отмечается рост заболеваемости с возрастом, начиная с 30-39 лет.

Это еще раз указывает на значимость возрастных изменений организма женщин в развитии ГТБ.

Факт поражения преимущественно молодых женщин в период их наивысшей социальной активности подчеркивает необходимость решения этой проблемы на общегосударственном уровне.

3.2.2. Дополнительные факторы, влияющие на частоту гестационной трофобластической болезни

Проведена оценка профессионального статуса обследуемых женщин ГТБ, которая показала, что больше половины (65,7%) больных были домохозяйками, что достоверно больше, по сравнению с общей долей домохозяек в населении. Следующей по распространенности была группа рабочих женщин (сельское хозяйство, сфера торговли и промышленности), которая составила 26,9%, самый низкий процент был у группы государственных служащих и студенток, которые были подвержены данной патологии в 3% и 4,1% соответственно. По отношению к общей доле населения все группы статистически отличались ($p < 0,005$) (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

Распределение пациенток, страдающих ГТБ в зависимости от вида
деятельности

Профессия	Доля в общем населении, % ²	ГТБ, n=362	
		абс.	%
Домохозяйка	32,0	238	65,7
Рабочая	54,8	98	26,9
Служащая	23,7	11	3
Студентка	2,2	15	4,1

Исходя из теории влияния вирусной нагрузки на патологическую трансформацию трофобласта, которая особенно проявляется во время эпидемий гриппа и острых респираторных вирусных заболеваний, был проведен анализ уровня регистрации ГТБ в разные сезоны года. В ходе исследования учитывалось время зачатия беременности, предшествующей развитию ГТБ. В результате по сезонам года нами было отмечено увеличение заболевания в осенне-зимний период по сравнению с весенне-летним периодом, особенно это было выражено при ХК (критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие 18.280 (<0,001) и 115.273 (<0,001) (рис. 3.3).

²По данным Госкомстата Республики Узбекистан по гендерной статистике Узбекистана 2022 г.

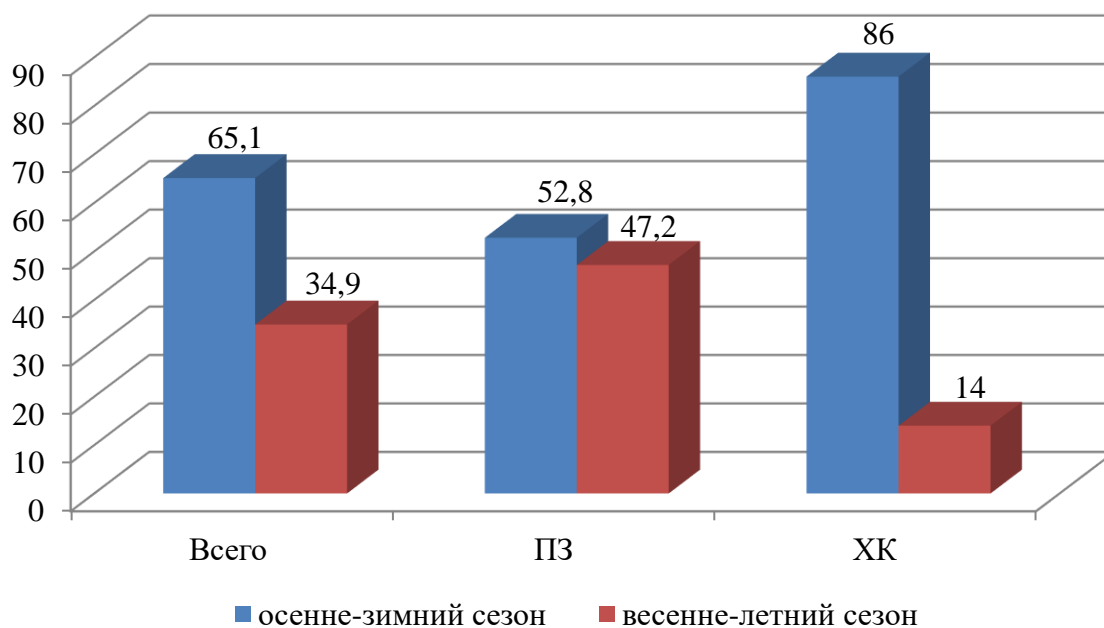


Рисунок 3.3. Распределение больных ГТБ по сезонам года, %

Имеется мнение о зависимости частоты ГТБ от АВ0 группы крови [31]. С целью выявления возможной связи между антигенами системы АВ0 и заболеваемостью ГТБ нами проведено изучение групповой принадлежности крови среди исследуемых женщин.

Как видно из таблицы 3.3, распределение больных по группам крови статистически отличается.

Таблица 3.3.

Распределение группы крови АВ0 среди больных ГТБ и общего населения

Группа крови	Население (%) [40]	Всего ГТБ (n = 362)		ПЗ (n = 353)		ХК (n = 9)		Критерий χ^2 (с поправкой на правдоподобие)
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0 (I)	31,1	162	44,7	158	44,7	4	44,4	19,175 (p<0,001)
A (II)	32,7	96	26,5	93	26,3	3	33,3	5.556 (p>0,05)
B (III)	26,4	59	16,3	57	16,1	2	22,2	0.024 (p>0,05)
AB(IV)	9,8	45	12,4	45	12,4	-	-	7.167 (p>0,05)

Таким образом, основную массу больных как ПЗ, так и ХК составляют домохозяйки. Возможно, это связано с большим количеством беременностей у данной категории женщин. Отмечается повышение заболеваемости в осенне-зимний сезон. Результаты исследования показали, что у женщин с группой крови 0 (I) достоверно чаще наблюдается ГТБ (Критерий $\chi^2=19,175$ (<0,001), сила связи средняя).

§3.3. Акушерско-гинекологический анамнез больных гестационной трофобластической болезнью

Менструальный цикл и половая жизнь

Ретроспективное исследование характера менструального цикла у женщин, включенных в группу исследования, показало, что у большинства женщин менархе было в возрасте от 12 до 15 лет. Анализ показал, что среди данной группы наблюдался наименьший риск развития ГТБ, особенно ХК матки. Позднее же начало менструации (старше 16 лет) способствовало повышению риска развития ГТБ.

Таблица 3.4.

Начало менструального цикла у больных ГТБ

Возрастная группа	Контрольная группа, (n=225)	Основная группа, (n=362)		Достоверность
		ПЗ, (n=353)	ХК, (n=9)	
Раннее менархе (до 11 лет)	18 (8,0%)	3 (1,0%)	-	6.454* p>0,05 0.109**
12-15 лет	180 (80,0%)	201 (57,0%)	4 (44,4) %	23.092 * p<0,001 0.296**
Позднее менархе (16 и старше)	27 (12) %	149 (42%)	5 (55,6) %	111.275 * p<0,001 0.564**

*Точный критерий Фишера (двусторонний) NaN

**Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Как видно из таблицы 3.5, в местных условиях для большинства больных женщин с ГТБ дебют половой жизни приходился на возраст от 17 до 20 лет, когда отмечается высокий риск развития ГТБ. У женщин, с началом половой жизни в 21 год и старше, определяется снижение риска заболевания ГТН. Наименьший риск развития болезни у женщин, с началом половой жизни в 21-24 лет, что особенно выражено при ХК матки.

Таблица 3.5.

Возраст вступления в половую жизнь больных ГТБ

Возрастной интервал	Контрольная группа, (n=225)	Основная группа		Достоверность
		ПЗ, (n=353)	ХК, (n=9)	
15-16 лет	9 (4,0%)	13 (3,7%)	-	0.149*; 0.027** p>0,05
17-20 лет	98 (43,5%)	235 (66,6%)	7 (77,8%)	11.104*; 0.228** p<0,001
21-24 лет	99 (44,0%)	89 (25,2%)	3 (22,2%)	4.730*; 0.152** p>0,05
25 лет и старше	18 (8,0%)	16 (4,5%)	-	0.747*; 0.086** p>0,05

*Точный критерий Фишера (двусторонний) NaN

**Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Таким образом, при анализе выяснилось повышение риска развития ГТБ, особенно среди женщин с ХК матки, с поздним менархе (16 лет и старше), а также ранним началом половой жизни (17-20 лет). Эти показатели должны настораживать в первую очередь врачей акушер-гинекологов при сборе анамнеза больных, что может дополнить сведения для своевременной диагностики данной патологии.

Беременность и ГТБ

Главной особенностью любой ГТБ является ее прямая связь с беременностью, так как заболевание развивается из клеток трофобласта. Поэтому изучение общего количества и исходов беременностей имеет ключевое значение для понимания данного заболевания. Для достижения этой цели были проанализированы истории болезни пациентов с ПЗ и ХК.

Проведенное исследование показало, что средний показатель количества беременностей у женщин с ПЗ составлял $2,0 \pm 1,4$, а у женщин с ХК – $5,3 \pm 1,2$ беременностей. У 30,6% больных с ПЗ и 44,0% с ХК беременность завершилась нормальными родами, в то время как аборт искусственным и самопроизвольным в – 30,8 и 23% соответственно (таблица 3.6.).

Таблица 3.6.

Исход беременностей у обследуемых больных ($p > 0,05$)

Беременность и ее исходы	Контрольная группа (n=225)	ПЗ, (n=353)	ХК, (n=9)	Достоверность
Роды	182 (80,8%)	87 (24,6%)	4 (44%)	3.809 * 0.326 **
Аборт искусственный	35 (15,5%)	109 (30,8%)	2 (22,2%)	5.891* 0,125 **
Аборт самопроизвольный	18 (8%)	21 (5,9%)	1 (11%)	2.905* 0,118 **
Преждевременные роды	4 (9,0%)	3 (0,8%)	1 (11%)	2.905* 0,118 **
Аntenатальная гибель плода	-	3 (1%)	1 (11%)	2.905* 0,118 **

*Точный критерий Фишера (двусторонний) NaN

**Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Из анализа историй болезни следует, что у большинства пациенток с ГТБ предыдущие беременности завершились прерыванием беременности в виде искусственных и самопроизвольных абортов. Исход предыдущей беременности в виде нормальных родов, как у больных ПЗ, так и у больных ХК наблюдался реже, в 21,2% и 22,0% случаев соответственно.

При ПЗ предшествующие беременности завершались искусственным и самопроизвольным абортom в 40,2 и 25,2% случаях соответственно, а при ХК – ПЗ, абортom и выкидышем - у 78% женщин. Из этого следует, что процедуры аборта, независимо от типа, могут повысить вероятность развития любой формы ГТБ (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

Исходы предшествующих беременностей у больных ГТБ

Характер исхода предыдущей беременности	Контрольная группа (n=225)	ПЗ (n=353)	ХК (n=9)	Достоверность
Роды	182 (80,8%)	75 (21,2%)	2 (22%)	11.104* p >0,05 0.322**
Аборт искусственный	35 (15,5%)	142 (40,2%)	2(22%)	5.990* p >0,05 0.240**
Аборт самопроизвольный	18 (8%)	89 (25,2%)	-	24.007* p <0,001 0.455**
ПЗ	-	-	5 (55,5%)	24.007* p <0,001 0.455**

*Точный критерий Фишера (двусторонний) NaN

**Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Анализ историй болезни больных ГТБ показал, что заболевание может развиваться как при первой, так и при любой последующей по счету беременности. Во время первой по счету беременности развитие ТО происходило чаще при ПЗ (38,5%), чем при ХК (0%). При 2-3 беременности

наблюдается такая же закономерность. Начиная с 4-5 и более беременности превалирует развитие ХК над ПЗ в 1,67 раз, соответственно составляя 77,7% и 46,5% (критерий χ^2 21.732, <0,001) (таблица 3.8).

Таблица 3.8.

ГТБ и количество беременностей, (абс., %)

Счет беременности	ПЗ		ХК	
	абс.	(%)	абс.	(%)
1	136	38,5	-	-
2-3	102	28,8	1	11,1
4-5	56	15,8	2	22,2
6-10	60	16,9	4	44,4
Более 10	42	11,8	1	11,1

Необходимо подчеркнуть важность уточнения кратности беременности, ее завершения абортom для уточнения возможного развития ТО. Следовательно, если врач сможет связать специфические жалобы больных с акушерско-гинекологическим анамнезом, лишь тогда можно найти ключ к раннему распознаванию развития этой патологии. Как показало исследование, первая беременность является предрасполагающим фактором к развитию ПЗ.

§3.4. Особенности клинического течения гестационной трофобластической болезни

Клинические признаки пузырного заноса

Как известно, основным и самым ранним признаком ГТБ независимо от его гистологического строения, являются различного характера вагинальные кровянистые выделения. Наряду с этим, при ПЗ должны придавать значение в распознавании его на такие признаки, как развитие выраженного токсикоза, резкое увеличение живота, различного характера выделение белей, молочива и др. Однако, клиническое течение ПЗ может иметь свои особенности до и после эвакуации опухоли.

В связи с этим нами были проанализированы истории болезни больных, с учетом предъявляемых жалоб именно до эвакуации ПЗ из полости матки (рис. 3.4.).

По представленным данным отмечается некоторая склонность к уменьшению жалоб больных после эвакуации опухоли на кровянистые выделения и увеличения жалоб, характерных для присоединения вторичной инфекции и анемии. Было отмечено изменение характера кровянистых выделений из половых путей. Так, в 30% больных после выскабливания наблюдалось только кровомазание, которое в течение 10 дней полностью прекратилось, в 36% отмечались скудные, в 23% умеренного характера и в 9% случаев обильные кровянистые выделения.

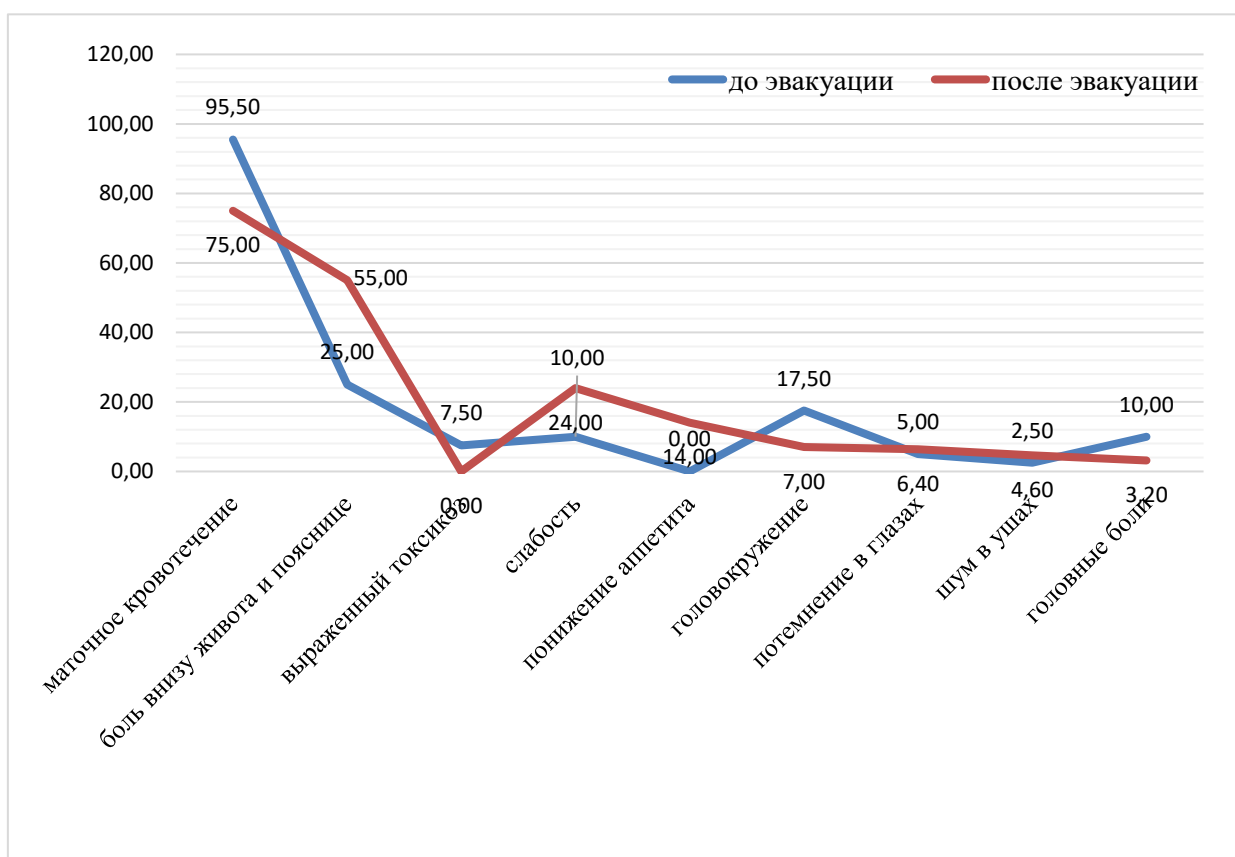


Рисунок 3.4. Сравнение жалоб пациенток до и после эвакуации ПЗ из полости матки

Продолжительность кровотечения при ПЗ после эвакуации опухоли показана на таблице 3.9. Как видно, у 63,8% больных кровянистые выделения продолжались в течение 1-го месяца, где выделения были, в основном, скудного и умеренного характера. На втором месяце прекратились кровянистые выделения уже у большинства (87,6%) больных, а у 12,4% продолжались кровянистые выделения длительно (2 месяца и более) после эвакуации опухоли. Эту группу больных можно отнести к потенциально опасным в развитии инвазивного ПЗ и ХК матки, что требует проведения необходимых мероприятий.

Из-за небольшого числа наблюдений нельзя сделать конкретное заключение, однако, можно предположить, что при инвазивном ПЗ и ХК имеется склонность к более интенсивным кровянистым выделениям и внутрибрюшным кровотечениям за счет разрыва стенки матки прорастающей опухолью.

Таблица 3.9.

Изучение продолжительности кровотечения при ПЗ после эвакуации опухоли

Продолжительность кровотечения/ кровянистых выделений	ПЗ после эвакуации опухоли	
	абс.	%
1-2 дня	43	16,7
3-10 дней	36	13,7
11-20 дней	41	15,6
21-29 дней	47	17,8
1-2 месяца	63	23,8
3-4 месяца	27	10,3
5 месяца и более	7	2,1
Итого	264	100,0

У отдельных больных отмечалось выделение молозива из молочных желез, увеличение живота за счет быстрого роста лютеиновых кист яичников. Эти признаки постепенно самостоятельно исчезали.

Клинические признаки ХК матки

При ХК, также как и при ПЗ, первыми и самыми основными жалобами больных были кровянистые выделения различного характера по длительности и интенсивности из половых путей. Однако при ХК в основном кровянистые выделения начинались после разрешения беременности.

Среди больных с ХК имелись жалобы на кровянистые выделения в 91,0% случаях, у 11,0% - жалобы на снижение аппетита, исхудание и головокружение. Жалобы на кашель, сердцебиение, головную боль, боли в грудной клетке, и повышение температуры наблюдались в 3,0% случаев. Остальные редко встречающиеся жалобы были на шум в ушах, увеличение живота, выделение белей различного характера, одышку, кашель с кровью, кровохарканье, озноб, сухость во рту, нарушение сна, рези и частое мочеиспускание, отвращение к мясной пище, тяжесть внизу живота, заторможенность сознания, боль в заднем проходе и в подлопаточной области. Эти симптомы наблюдались у 26,0% больных.

При изучении интенсивности кровянистых выделений у больных ХК матки у большинства (60,0%) были установлены выделения умеренного характера, обильные – у 44,4%, профузные у 22,2%, а у 11,1% - скудного характера.

При анализе начала появления кровянистых выделений было выяснено, что у 70,0% больных кровянистые выделения появились после завершения беременности, причем до восстановления нормального менструального цикла, у 22,2% после восстановления менструации, у 11,1% после задержки менструации, а у 11,1% в менопаузе.

Изучение длительности кровянистых выделений у больных ХК матки (от начала выделений до поступления в онкологический стационар) свидетельствует, что у большинства больных (87,0%) они длились более 1-го

месяца. Причем, более 3-х месяцев наблюдались кровянистые выделения у 51,5%, более 5-ти месяцев у 25,6% и до одного месяца – только у 12,7% больных. Кровянистые выделения у некоторых больных чередовались со светлыми промежутками, особенно после выскабливания, но затем снова возобновлялись. Такие длительные и обильные кровянистые выделения могут отрицательно влиять на состояние больной и на течение болезни, так как при этом снижается иммунобиологическая активность организма, что может привести к прогрессированию основного процесса.

Клинические проявления ХК матки проявляются наличием различных жалоб, развивающихся вследствие появления ближайших и отдаленных метастазов, а также осложнений. Так, распространение процесса в малый таз характеризовалось у 11,1% больных жалобами на боль в нижней части живота, в области заднего прохода, запор, рези и частое мочеиспускание.

Симптомы разрыва матки опухолью в основном выражались появлением резкой боли внизу живота, симптома раздражения брюшины и нарастанием картины вторичной анемии. Такие симптомы имелись у 4,2% больных.

Больные с метастазами (n=2) в легкие предъявляли такие специфические жалобы, как кашель, обычно с кровью, кровохарканьем, боли в грудной клетке, подлопаточной области.

Жалобы, развивающиеся вследствие наличия опухоли и потери крови, а также присоединения вторичной инфекции были на: боли внизу живота в 44,4%, слабость в 56,0%, понижение аппетита в 22,0% случаях соответственно. У отдельных больных были жалобы на исхудание, головокружение, головные боли, озноб, повышение температуры, сухость во рту, отвращение к мясной пище, заторможенность сознания, шум в ушах, плаксивость.

Итак, у больных ХК матки имеется достаточное количество субъективных клинических признаков, которые, при правильной трактовке,

позволяют врачу своевременно распознать не только основной процесс, но и его распространение, а также осложнения.

§3.5. Объективные данные женщин с гестационной трофобластической болезнью

Одним из первых методов объективного обследования является изучение общего состояния больных. В таблице представлены данные о состоянии пациентов в момент поступления в различные лечебные учреждения.

Таблица 3.10.

Состояние больных ПЗ при госпитализации, (%)

Вид стационара	Общее состояние больных					
	Удовлетворительное		Средней тяжести		Тяжелое	
	ПЗ,	ХК	ПЗ	ХК	ПЗ	ХК
Районные	78,4	22,2	7,6	22,2	14,0	11,1
Городские	58	22,2	5,0	11,1	10,0	66,6
Онкодиспансер	98,1	55,5	1,53	22,2	0,37	66,6

Материалы, представленные в таблице, свидетельствуют об удовлетворительном состоянии большинства больных ПЗ в момент госпитализации. Однако тяжелое и средней тяжести состояние больных чаще указано при первичной госпитализации их в районные и городские гинекологические стационары, в основном, вследствие большой кровопотери, которая требовала неотложных мероприятий. При повторной госпитализации больных в онкологический диспансер число больных с тяжелым и со средней тяжестью состоянием стало меньше, в основном, вследствие проведения соответствующих лечебных мероприятий на местах.

При злокачественной форме заболевания, наоборот, при первичной госпитализации в районные и городские гинекологические стационары, состояние большинства больных было удовлетворительным, но по мере прогрессирования заболевания и отсутствия эффекта от консервативных мероприятий общее состояние ухудшалось.

Как известно, по общему состоянию нельзя распознать основной процесс, но динамическое ухудшение состояния больных ГТБ, особенно при его злокачественной форме наблюдается при прогрессировании заболевания за счет опухолевой интоксикации, кровотечения из опухоли или присоединения инфекции и осложнений.

При расчете антропометрических показателей больных ГТБ было обнаружено, что у большей части из них наблюдалась избыточная масса тела и ожирение. Как видно на табл. 3.11, 51,6% женщин страдали: избыточной массой тела (ИМТ=25-29,9) и ожирением 1 степени (ИМТ=30-30,4). Данное обстоятельство можно объяснить взаимосвязью метаболических нарушений на стероидогенез и, как следствие, на гормональный дисбаланс.

Таким образом, избыточная масса тела и ожирение достоверно больше наблюдаются у женщин с ГТБ по сравнению с группой контроля (56% против 12%) (критерий χ^2 -квадрат, <0,001) (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Влияние ИМТ на развитие ГТБ

Индекс массы тела пациенток	Кол-во женщин в %		Критерий χ^2
	Контрольная группа (n=225)	ГТБ (n=362)	
<18	40%	7,6%	28.070*; 0.375** p<0,001
18,5-24,9	32%	19,5%	3.742 *; 0,137** p>0,05
25-29,9	16%	21,2%	1,170 *; 0.076 p>0,05
30-34,9	8%	44%	33.680*; 0.410** p<0,001
35<	4%	7,6%	1.418*; 0,119** p>0,05

*Точный критерий Фишера (двусторонний) NaN

**Коэффициент сопряженности Пирсона (C)

Исходя из вышеизложенного, динамическое ухудшение общего состояния больных с ГТБ определяет прогноз заболевания, что требует от врача обязательного учета и анализа общего состояния больных. Избыточную и дефицит массы тела можно считать факторами риска развития ГТБ, возможно это связано с метаболическими нарушениями, приводящими к гормональному дисбалансу или вызванными им, что в свою очередь вызывает нарушения оплодотворения и эмбриогенеза.

§3.6. Результаты гинекологического осмотра больных с гестационной трофобластической болезнью

Для правильной ориентации в диагностике ГТБ большое значение имеет определение состояния вульвы, влагалища и шейки матки при наружном осмотре (табл. 3.12).

Данные гинекологического осмотра свидетельствуют о том, что большинство женщин с ГТБ имели воспалительные заболевания половых органов (кольпиты, цервициты), фоновые заболевания шейки матки (эрозии, полипы). Но, в то же время, четверть женщин (25,1%) не имела объективной патологии при специальном гинекологическом осмотре.

При полном объективном обследовании можно в достаточной степени своевременно распознать ХК матки при ее местном распространении, что было выявлено у 4 женщин ретроспективной группы.

Характер выделений. Выделения из половых путей, переменный характер и частота являются одними из достоверных признаков диагностики ГТБ. Влагалищные кровянистые выделения отметили 78,1% пациенток, что является характерной чертой данного заболевания. Водянистый и грязно-водянистый характер выделений был характерен для ХК (табл. 3.13).

Таблица 3.12.

Состояние слизистой шейки матки и влагалища у больных ГТБ,

Состояние шейки матки и влагалища	Контрольная группа		Основная группа	
	абс.	%	абс.	%
Кольпит	103	45,7	206	74,9
Цианоз	225	100	129	46,9
Эрозивные изменения шейки матки	67	29,7	215	59,3
Цервицит	65	28,8	186	67,6
Гипертрофия шейки матки	24	10,6	86	31,2
Зияние цервикального канала	21	9,3	37	11,4
Разрыв, деформация шейки и наботовы кисты	16	7,1	25	9,0
Полип шейки	-	-	3	1,09
Метастазы на шейке и влагалище	-	-	4	1,4
Без патологии	122	54,2	91	25,1
Число обследованных больных	225		362	100

Таблица 3.13.

Характер выделений у больных ГТБ

Выделения	абс.	%
Кровянистые	283	78,1
Кровь с пузырьками	7	2,5
Контактное кровотечение	3	1,1
Кровянисто-гнойные	16	5,9

Бели обычные	40	14,5
Водянистые	4	1,5
Грязно – водянистые	18	6,5
Гнойные	14	5,0
Нет выделений	77	28,0
Число обследованных больных	362	100,0

Состояние матки у больных с ГТБ

При ГТБ основной очаг опухолевого процесса располагается в матке, следовательно, изучение ее состояния должно иметь важнейшее значение в диагностике этой патологии (табл. 3.14).

Таблица 3.14.

Размер матки до и после эвакуации пузырной ткани

Размер матки (недель)	До эвакуации		7 день после эвакуации	
	абс.	%	абс.	%
Нормальная	-	-	122	34,5
До 8	183	51,8	70	19,8
9-12	185	52,4	109	30,8
13-16	22	6,2	34	9,6
17-20	88	24,9	1	0,28
21-28	2	0,56	-	-
29 и более	1	0,28	-	-
Матка не пальпировалась	-	-	13	3,6
Матка удалена	-	-	4	1,1
Число больных	353	100	353	100

Как видно из таблицы 3.14, в 34,5% случаев после удаления пузырной ткани в течение 7 дней матка сократилась и пришла к прежнему размеру.

Диагностическое значение могут иметь консистенция, подвижность, болезненность матки после эвакуации опухоли.

Как видно из таблицы 3.14 при ПЗ у 96,4% больных после эвакуации ПЗ удалось определить матку при бимануальном исследовании, из них в 5,8% она была ограниченно подвижная. При этом бимануально матка у большинства больных (85,3%) была подвижной, у 69,1% консистенция плотной и тугоэластической, а у 28,0% больных определялось болезненной.

Таблица 3.15.

Данные бимануального исследования матки при ХК

Данные исследования	Число	%
Размеры:		
Нормальная	2	22,2
До 8 недель	4	44,4
9-12 недель	2	22,2
13-16 недель	1	11,1
Консистенция:		
Мягкая	5	55,6
Туго-эластическая	2	22,2
Плотная	2	22,2
Подвижность:		
Подвижная	7	77,8
Ограниченно-подвижная	2	22,2
Инфильтрация:		
В параметрии	1	11,1
До кости таза	1	11,1
Нет инфильтрации	7	77,8
Боль внизу живота	3	33,3
Безболезненная	6	66,7

Как видно из таблицы 3.15, размер матки при злокачественной ГТБ оставался нормальным у 21,8% больных, а у 78,2% увеличенным. В 69,1% случаев размеры матки соответствовали 12 недельному сроку беременности, большой размер матки (13-24 недели) выявлен у 9,1%.

При ПЗ размеры яичников были увеличены за счет лютеиновых кист, в 18,4% случаях размеры яичников были более 10 см³ в объеме, у 2,2% больных были размерами 20 см³ и более в диаметре при гигантских лютеиновых кистах яичников.

При хориокарциноме матки при бимануальном исследовании лютеиновые кисты яичников были установлены у 4 больных или в 44,4% случаев. При этом у 2 лютеиновые кисты располагались справа, у 1 – слева, и у одной были двусторонние.

§3.7. Выявленные факторы риска развития злокачественной формы ГТБ

Анализ нашего материала подтверждает, что при объективном обследовании больных можно в достаточной степени получить возможность раннего распознавания злокачественной формы ГТБ, что надо учесть врачам акушер-гинекологам и онкологам, а также врачам первичного звена.

Для выявления факторов, влияющих на возможность развития злокачественной формы ГТБ, нами было проведено изучение анамнестических данных, клинических исследований, как в основной, так и в контрольной группах. Нами были выявлены следующие значимые клинические признаки: возраст женщин (>30 лет), группа крови O(I), позднее менархе (≥ 16 лет), раннее начало половой жизни (17-20 лет), предшествующие аборт и выкидыши, количество родов (≥ 4), избыточный масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 30). Полученные данные подверглись математическому анализу с использованием четырехпольных таблиц сопряженности (табл. 3.16).

Таблица 3.16.

Факторы риска развития злокачественной формы ГТБ

№	Признаки	ГТБ, (n=362)		Критерий Фишера, (p)	Критерий χ^2	Сила связи
		Абс	%			
1.	Возраст женщин (>30 лет)	217	59,9	<0,001	12.531	Средняя
2.	Профессия (домохозяйка)	238	65,7	<0,001	2.532	Слабая
3.	Городская местность проживания	250	69,0	<0,001	4.160	Слабая
4.	Сезон года (осень-зима)	235	64,9	<0,001	18.280	Средняя
5.	Позднее менархе (≥ 16 лет)	154	42,5	<0,001	111.275	Сильная
6.	Раннее начало половой жизни (17-20 лет)	242	66,8	>0,05	11.104	Средняя
7.	Предшествующие аборты и выкидыши	198	54,6	<0,001	34.198	Сильная
8.	Количество родов (≥ 4)	165	45,5	<0,001	21.732	Сильная
9.	Избыточный вес (ИМТ ≥ 30)	188	51,9	<0,001	33.680	Сильная
10.	Группа крови 0 (I)	162	44,7	<0,001	19.175	Средняя

Резюме к главе III

В дополнение к имеющимся на сегодняшний день известным факторам риска ГТБ нами были обнаружены новые, такие как сезонность и избыточная масса тела.

Проведенное ретроспективное исследование выявило несколько новых и подтвердило имеющиеся факторы риска развития ГТБ:

1. Социальные факторы – проживание в городе, домохозяйки;
2. Возраст - при ПЗ наблюдается 2 подъёма заболеваемости: в молодом и позднем репродуктивном возрасте, а при ХК - динамический рост заболеваемости с возрастом;
3. Сезонность –осенне-зимний период.
4. Гинекологические - позднее менархе (после 16 лет), раннее вступление в половую жизнь (до 20 лет).
5. Паритет – частые аборты в анамнезе, 1 беременность - для ПЗ и 4-5 беременность - для ХК.
6. Физические характеристики - избыточная масса тела и ожирение.
7. 0 (I) группа крови.

Вышеперечисленные факторы риска послужили основой для создания прогностической шкалы и алгоритма ранней диагностики и прогнозирования ГТБ.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§4.1. Клиническая характеристика больных с гестационной трофобластической болезнью

Для правильной диагностики ГТБ очень важно изучить жалобы и акушерско-гинекологический анамнез женщин, особенно необходимо обратить внимание на наличие в нем беременности или ПЗ.

Все виды гинекологического осмотра (бимануальный, ректовагинальный, осмотр в зеркалах) являются обязательным компонентом первичной диагностики ГТБ.

Нами было проведено первичное обследование 81 женщины с подозрением на ГТБ, обратившихся в гинекологическое отделение Андижанского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка в период с 2019 по 2021 год.

Таблица 4.1.

Жалобы пациенток с подозрением на ГТБ

Жалобы	абс.	%
Кровотечение из половых органов	78	96,2%
Боли внизу живота	65	80,2%
Признаки токсикоза беременных	47	58,0%
Слабость	74	91,3%
Головокружение	38	46,9%
Боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье	2	2,4%
Признаки тиреотоксикоза	3	3,7%

Основными жалобами всех пациенток были: кровотечение из половых органов различной интенсивности, нарушение менструального цикла, боли внизу живота, тошнота, рвота, слабость, головокружение (табл. 4.1).

В результате сбора анамнеза были получены следующие данные: в возрастной структуре преобладали женщины от 20 до 34 лет, проживающих в городской местности, домохозяйки. Первородящие составили 45%, аборты и выкидыши имели 38% женщин в анамнезе. Из экстрагенитальной патологии чаще наблюдались анемия средней и тяжелой степени и инфекции мочевого тракта.

Гинекологический осмотр в зеркалах показал синюшность влагалища и шейки матки, а также признаки кольпита, включая покраснение слизистой оболочки и различные виды выделений. Бимануальное исследование показало, что у 25% женщин наблюдалось увеличение придатков, увеличение размеров матки, несоответствие срока беременности в 40,7% случаев, мягкость консистенции и болезненность в 46%.

§4.2. Ультразвуковые признаки различных форм гестационной трофобластической болезни

Ультразвуковое исследование при пузырьном заносе

На современном уровне УЗИ органов брюшной полости для диагностики ПЗ до эвакуации опухоли, а также для наблюдения динамики заболевания является достоверным и должно быть обязательным методом исследования.

В соответствие с этим, было проведено УЗИ органов малого таза всем пациенткам, поступившим в гинекологическое отделение Андиганского областного перинатального центра в период с 2019 по 2021 год с подозрением на ПЗ. Из числа 81 исследований, эхографические признаки полного ПЗ были установлены у 33 (40,7%) женщин, сомнительный результат был у 13 (16,0%), у 18 (22,2%) больных установлена другая

патология беременности, у 17 (20,9%) – эхографические признаки неразвивающейся беременности.

Признаки полного ПЗ включают в себя «увеличение размеров матки, несоответствующее сроку беременности; четкая граница между молярной тканью и стенкой матки; расширение сосудов в мышечном слое матки; увеличение полости матки с четкими границами, содержащей множество кистозных структур диаметром 4-6 мм; в некоторых случаях сочетание с кистами яичников; отсутствие сердцебиения или визуализации эмбриона/плода (рис. 4.1).

Применение цветового картирования и доплерографии показало расширение сосудистой сети миометрия и неправильные очертания сосудов, отсутствие гиперваскуляризации ткани трофобласта.

После эвакуации опухоли УЗИ было проведено также всем больным. Из 33 пациенток УЗИ через 7 дней после эвакуации опухоли показало нормальные размеры матки у 21, у 15 пациенток были обнаружены остатки трофобластической ткани, лютеиновые кисты были обнаружены у 13 пациенток.

При УЗИ, проведенном на 14-ый день, нормальные размеры матки были установлены у 27 больной. У трех больных было выявлено небольшое увеличение матки, при этом у двоих из них также были обнаружены лютеиновые кисты. У шести пациенток размеры матки увеличены, что соответствует 7-8 неделям беременности. Из них обнаружены у трех лютеиновые кисты яичников. В одном случае были выявлены эндометрит и лютеиновая киста, в двух других случаях в полости матки обнаружена трофобластическая опухоль, при этом яичники были в норме (рис.4.2, 4.3).



Рис. 4.1. Эхокартина полного пузырного заноса до опорожнения полости матки (симптом «снежной бури»).

Рис. 4.2. Эхокартина матки на 7 сутки после эвакуации пузырной ткани.



Рис. 4.3. Эхокартина полости матки на 14 сутки после эвакуации пузырной ткани.

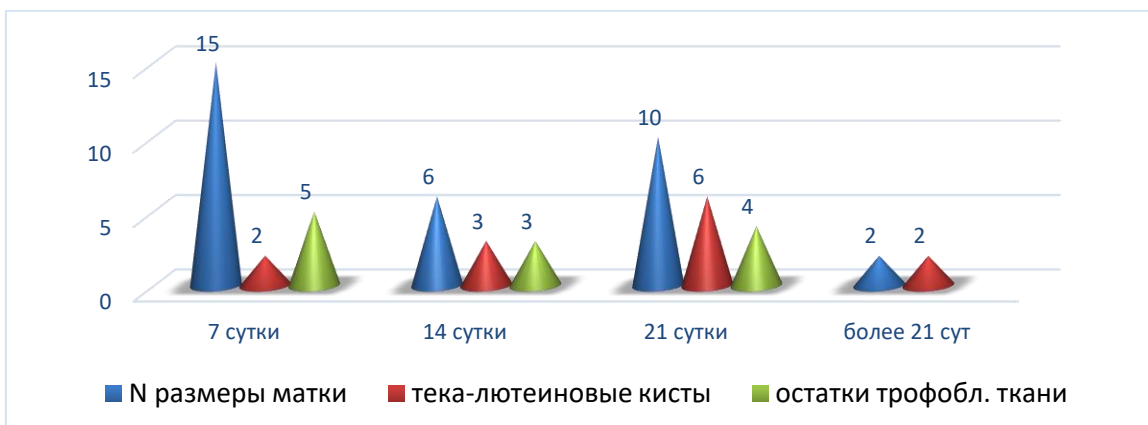


Рисунок 4.4. Результаты ультразвукового исследования ПЗ в динамике, абс.

При сроке более одного месяца от эвакуации опухоли УЗИ проведено 6 больным. В этой группе нормальный размер матки установлен у 4, с лютеиновой кистой у 2. Увеличение матки были у 2, в связи с наличием ТО.

Ультразвуковое исследование при инвазивном пузырьном заносе.

Было проведено исследование 23 женщин с эхографическими признаками ИПЗ. Характерными эхографическими симптомами были зоны высокой васкуляризации по периферии опухолевого узла на границе с мышечным слоем матки (рис. 4.5).

Увеличение размеров тела матки не было характерно для данной формы ГТБ и обнаружилась у 7 (35%) женщин. Деформация наружных контуров матки была отмечена только у 5 (25%) пациенток. Опухолевый узел был расположен интрамурально в 13 (65%) случаях, и лишь в 5 (25%) из них вызывал деформацию полости матки. У 2 больных субсерозное расположение узла было обнаружено, в 1 – он располагался в цервикальной области. В 90% случаях отмечались единичные узлы. Множественные узлы были выявлены только в 2 (10%) случаях. Опухоль до 3 см в диаметре обнаружена у 11 (45,8%), от 3 до 5 см – у 5 (20,8%) и более 5 см – у 3 (12,5%) пациенток. Самый меньший размер опухоли был равен 6 мм, самый большой – 63 мм. Смешанную эхогенность определяли в 15 (75%) наблюдениях.

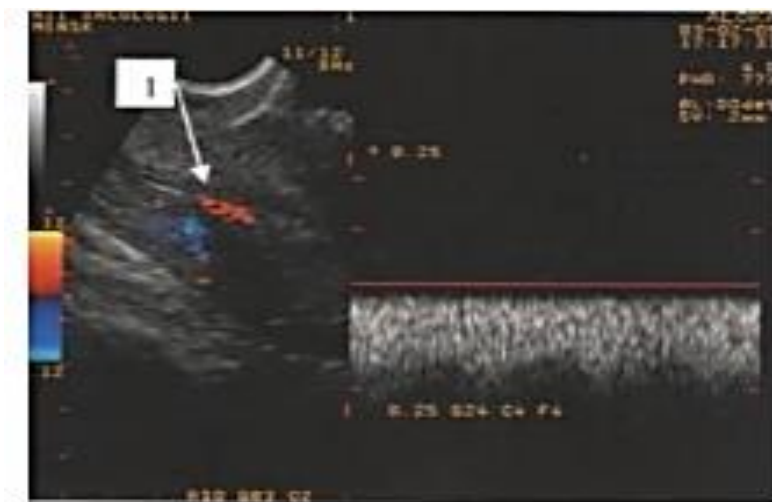


Рисунок 4.5. Инвазивный пузырьный занос. Эхограмма в режиме ЦДК

Ультразвуковое исследование при хориокарциноме матки.

Проведенное УЗИ в группе женщин с ХК матки, позволило на ранней стадии заподозрить злокачественную форму ГТБ. В большинстве случаев

матка была увеличена, но сохраняла правильную форму и ровные контуры, а в миометрии определялись единичные опухолевые узлы. Размеры опухолевого узла варьировали от 3см до 15см (рис. 4.6).

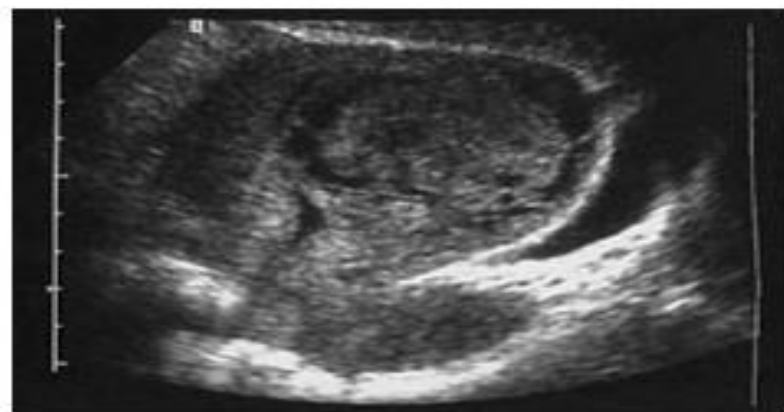


Рисунок 4.6. Эхоскопическое изображение хориокарциномы матки.

При ХК обнаружены патологические опухолевые сосуды с низкими показателями пульсационного индекса и индекса резистентности при использовании ЦДК (рис. 4.7).

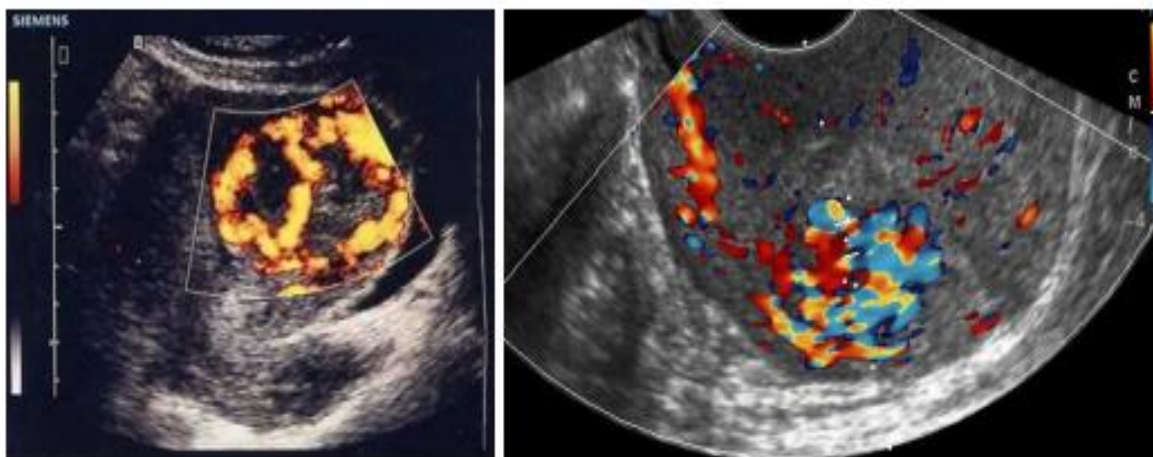


Рисунок 4.7. Изображение хориокарциномы на эхограммах в режиме ЦДК.

Таким образом, для диагностики ПЗ до эвакуации опухоли из полости матки, УЗИ является самым ранним методом распознавания заболевания. В связи с этим желательно проведение УЗИ у всех женщин с любой патологией беременности для раннего выявления пузырной беременности. После эвакуации опухоли УЗИ должно являться одним из обязательных методов

для исключения персистенции трофобластических процессов в полости матки и лютеиновых кист яичников, особенно при небольших их размерах, которые пальпаторно не удастся определить, а также для раннего выявления отдельных форм метастазов в печени и других органах. Необходимо дополнять УЗИ цветовым доплеровским картированием для дифференциальной диагностики различных форм ГТБ, в особенности ее злокачественных форм. Но, несмотря на преимущества УЗИ, данный метод исследования не прогнозирует развитие злокачественных форм на этапе ПЗ.

Таким образом, при сопоставлении клинических, лабораторных и эхографических данных точность диагностики ПЗ приближается к 100%. Параметры эффективности метода: чувствительность – 90,7%, специфичность – 73,2%, точность – 85,1%.

§4.3. Значение уровня β -хорионического гонадотропина человека при гестационной трофобластической болезни

Определение β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) является диагностическим маркером ГТБ и должно быть обязательным компонентом диагностики данного заболевания. Нами было проведено определение уровня β -ХГЧ иммунологическим методом у всех пациенток до лечения, затем каждые 7 дней до нормализации показателя в 3-х последовательных измерениях, затем каждый месяц до 6 месяцев.

Анализ нашего материала показал, что при ПЗ имело место стабильное снижение уровня β -ХГЧ, и к 21-му дню достигало нормативных значений. При ИПЗ наблюдалось снижение уровня к 28-му дню, но в дальнейшем, не достигая нормы, уровень повышался или образовывал плато в течение 3-х недель. При ХК наблюдалась аналогичная картина, но уровень β -ХГЧ изначально был намного выше, чем при других формах ГТБ (рис. 4.8).

В нашем исследовании у двоих женщин с первичным диагнозом ПЗ, уровень β -ХГЧ оставался повышенным, что свидетельствовало и развитии ТО и подтверждало результаты УЗИ.



Рисунок 4.8. Динамика уровня β -ХГЧ при различных формах ГТБ, ME/мл (M)

Таким образом, диагностическая чувствительность определения β -субъединицы ХГ в сыворотке крови при ГТБ составляет 100%. Лишь в единичных случаях, при некротическом распаде трофобластической опухоли наблюдалось снижение уровня данного маркера. Раннее определение гормона в крови при ПЗ и его мониторинг позволяет относительно рано диагностировать инвазивную форму болезни и своевременно начать лечение. Увеличение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови подряд в 3-х исследованиях за 14 дней или его плато свидетельствует о наличии одной из злокачественных форм ГТБ.

§4.4. Патоморфологическая характеристика различных форм гестационной трофобластической болезни

Морфологическое исследование при ГТБ является не только одним из основных методов распознавания заболевания, но и единственным на сегодняшний день методом определения отдельных ее форм.

Морфологическому исследованию был направлен материал, полученный при вакуум-аспирации или кюретаже полости матки 63 женщин, для сопоставления с результатами УЗИ, проведенного при первичном поступлении. Из 33 материалов, подвергнутых морфологическому исследованию при подозрении на полный ПЗ, в 27 (81,8%) случаях подтвердился ПЗ. Из 13 сомнительных результатов УЗИ в 4 (30,7%) случаях также был обнаружен морфологически ПЗ. В 17 случаях эхографических признаков неразвивающейся беременности в 6 (35,2%) случаях морфологически был установлен ПЗ. Во всех остальных образцах были установлены: элементы беременности, плацентарный полип, эндометрит.

В гистологической картине полного ПЗ наблюдается пролиферация трофобласта почти во всех ворсинах диффузного характера. Пролиферирующий трофобласт состоит из цито-, синцитио- и промежуточного трофобласта, местами с атипией и гиперхромными ядрами. Также наблюдается интенсивная хаотичная пролиферация трофобласта, в отличие от ранних сроков беременности. Представлен гигантскими отечными ворсинами хориона, покрытыми клетками пролиферирующего трофобласта, при этом элементы плода (эмбриона) не определяются (рис. 4.9).

Морфологическая верификация злокачественных форм ГТБ представляет определенные трудности, т.к. иногда узел располагается в толще миометрия или субсерозно. В таких случаях при кюретаже полости матки не удаётся получить опухолевую ткань. В биоптате обнаруживается поверхностная или некротизированная ткань опухоли. При повторных

выскабливаниях, связанных чаще всего с продолжающимся маточным кровотечением, определить трофобластическую опухоль еще труднее.

Инвазивный ПЗ характеризовался наличием отечных ворсин в миометрии и его сосудах. Ворсины диаметром 4-5 мм с гиперплазирванным хориальным эпителием внедряется в миометрий, иногда даже в серозный слой матки. Отличительной особенностью является отсутствие признаков истинного злокачественного роста и нет прорастания в стенки сосудов (рис. 4.10).

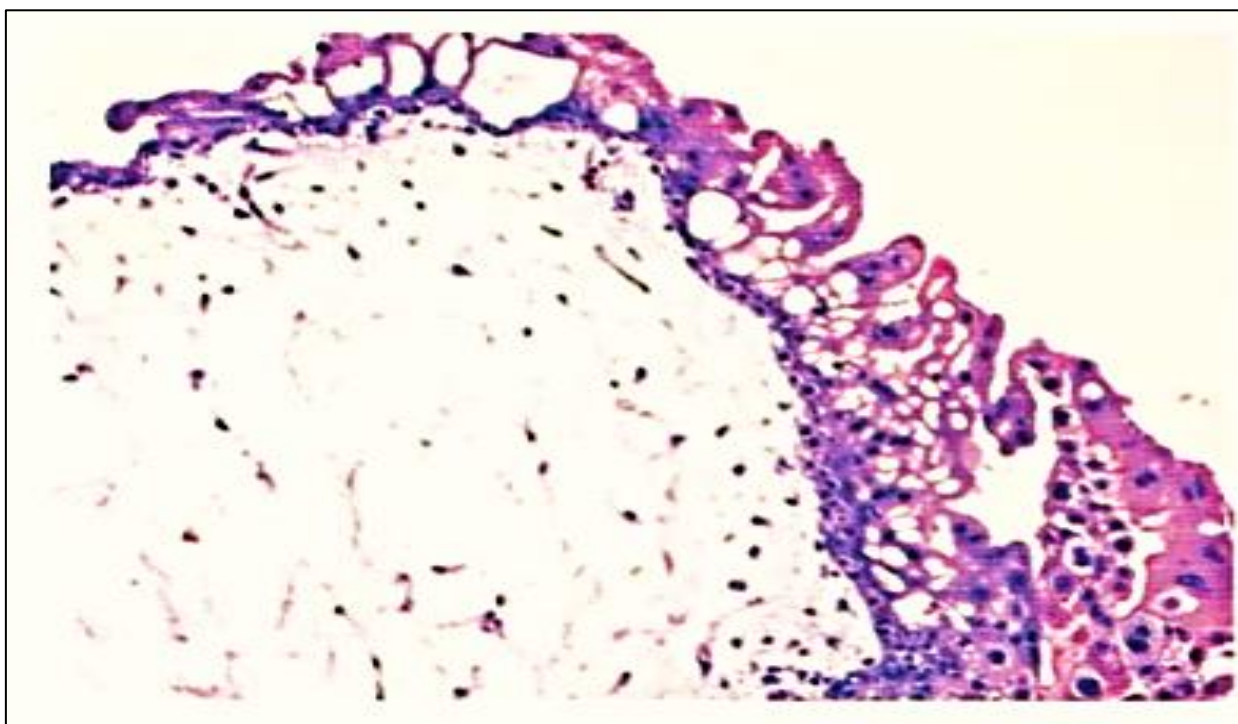


Рисунок 4.9. Гистологическая картина полного пузырьного заноса. Ворсины хориона отечные с интенсивной пролиферацией трофобласта. Окраска гематоксилин-эозином, х50.

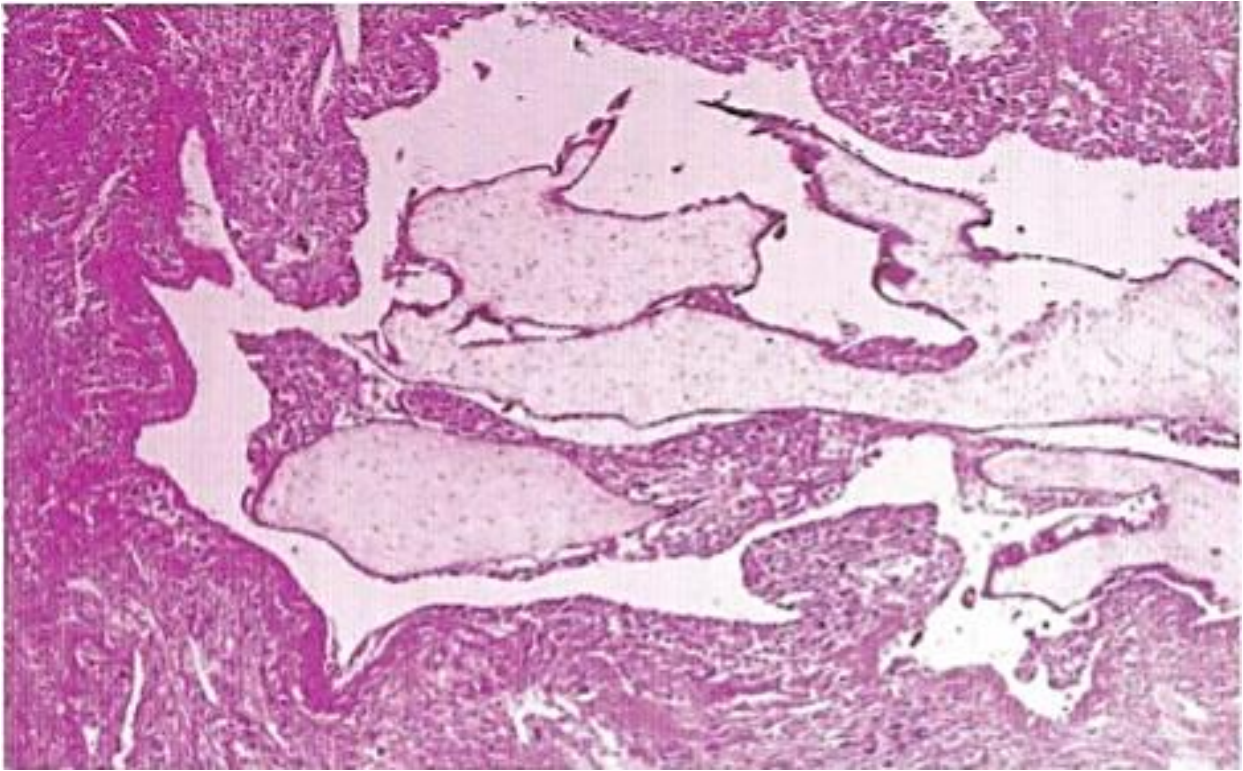


Рисунок 4.10. Гистологическая картина инвазивного пузырного заноса. Окраска гематоксилин-эозином, х50.

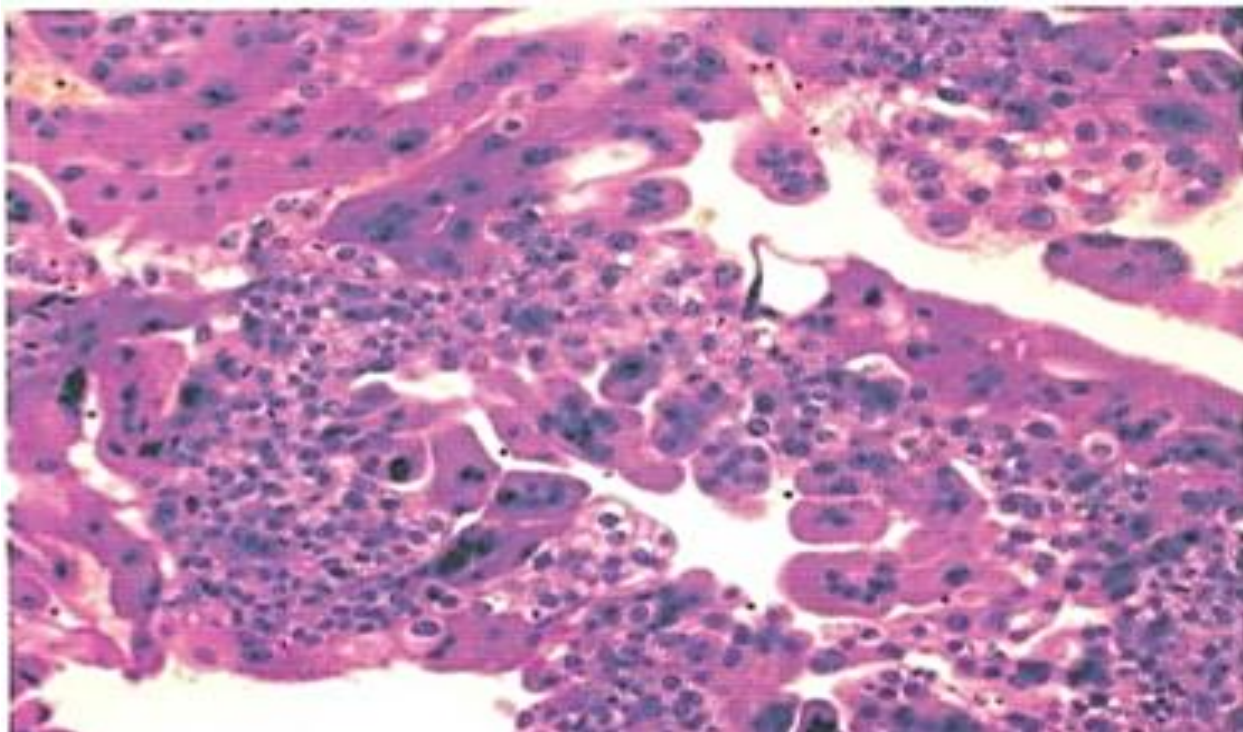


Рисунок 4.11. Гистологическая картина хориокарциномы. Окраска гематоксилин-эозином, х50.

Гистологическими признаками ХК считались наличие обширных участков распада ткани в соскобе, наличие скоплений хориального эпителия, массивные разрастания полиморфного цитотрофобласта.

Характерными гистологическими симптомами ХК является наличие крупных клеток трофобласта с атипией ядер, отсутствие стромального компонента (рис. 4.11).

Несмотря на необходимость проведения морфологического метода диагностики при ГТБ, не во всех случаях может подтвердиться наличие трофобластической опухоли, особенно, если в исследуемый материал не попадет опухолевая ткань или опухоль начинает некротизироваться, что установлено при повторных соскобах, а иногда из-за сложности морфологической структуры самой опухоли. Так, в материалах первого соскоба был диагностирован ПЗ в 96,0%, ХК в 82,0% случаев, тогда как в материалах повторного соскоба был диагностирован ПЗ только в 50,0% и ХК в 77,9% случаев. Как показало наше исследование, во всех случаях прерывания беременности необходимо проводить морфологическое исследование, т.к. не редко на ранних сроках беременности ПЗ трудно отличить от неразвивающейся беременности опираясь только на результаты УЗИ. Напротив, при злокачественных формах ГТБ морфологическое заключение не всегда отражает реальную картину, и использование УЗИ более информативно. Исходя из этого, необходим комплексный подход к диагностике ГТБ, включающий УЗИ, измерение уровня бета-ХГЧ, а также внедрение современного иммуногистохимического метода исследования.

§4.5. Результаты иммуногистохимического исследования с использованием маркера CLIC1

Для проведения данного исследования был взят гистологический материал 71 пациентки с гестационной трофобластической болезнью, который был разделен на 3 группы: 27 образцов пузырного заноса, 23 –

инвазивного пузырного заноса, 21 – хориокарциномы. В качестве контроля были выбраны 25 женщин с неразвивающейся беременностью.

Срезы были оценены в соответствии с процентом окрашенных CLIC1 клеток трофобласта: 0 баллов - при отсутствие положительных клеток, 1 балл - при наличии 1-20% положительных клеток, 2 балла – 21-50%, 3 балла – 51-80% и 4 балла - 81-100% положительных клеток.

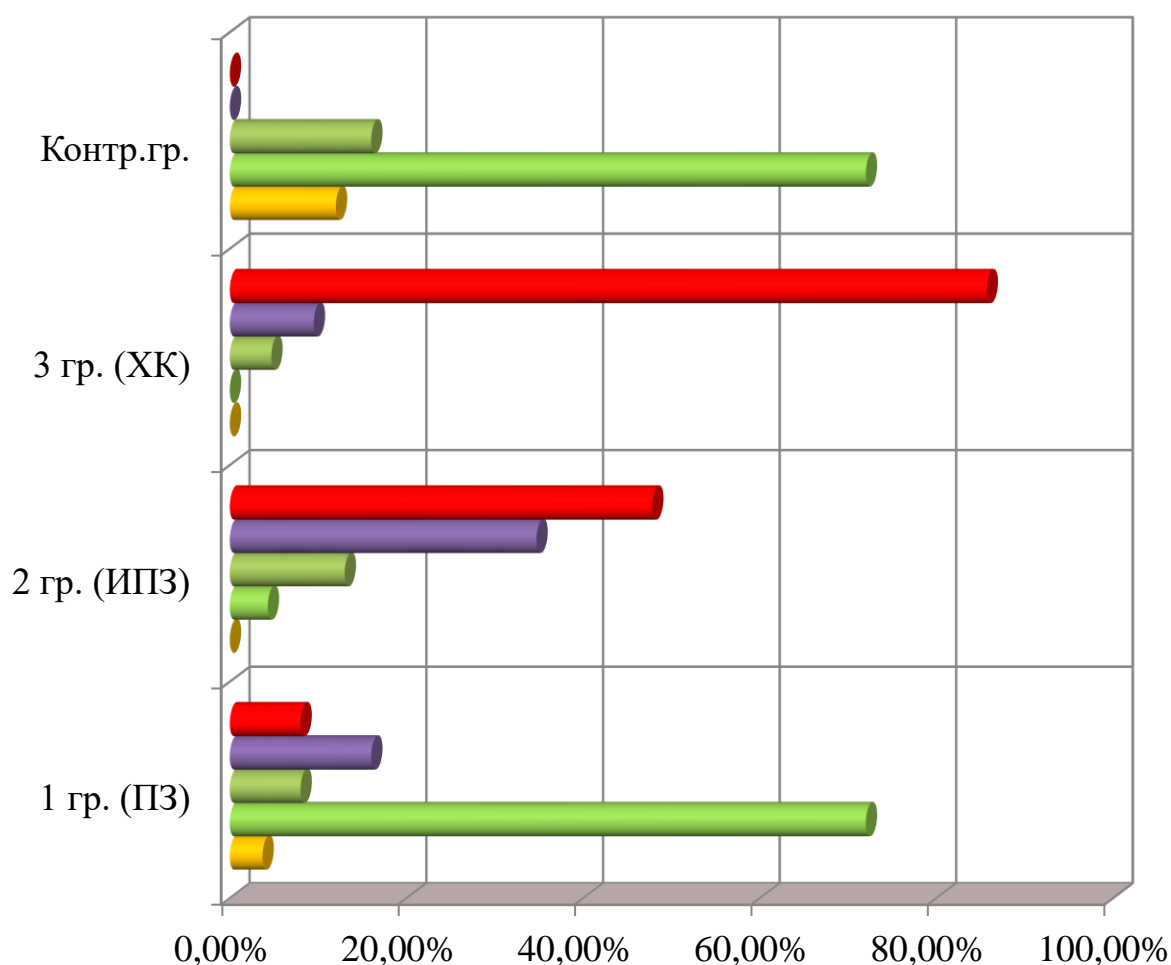
ИГХ исследование реакций моноклонального антигена CLIC1 на гистологическом материале у пациентов первой группы с диагнозом ПЗ показало следующие результаты: из 27 пациентов, у 1 (4%) отмечалось отсутствие экспрессии, у 18 (66%) - слабое окрашивание равное 1 баллу, у 2 (7,4%) - умеренное окрашивание равное 2 баллам, у 4 пациентов (15%) выявилось сильное окрашивание клеток равное 3 баллам, и у 2(7,4%) – сильное окрашивание равное 4 баллам (рис. 4.12). Важно отметить, что для подсчета клеток, вступивших в реакцию с маркером, не учитывались клетки эндометрия, децидуальные клетки или же клетки эмбриобласта (внутренней массы клеток эмбриона).

На основании результатов ИГХ исследования ПЗ нами сделан вывод, что из 27 пациенток у 6 пациенток, соответственно 22,2%, есть высокий риск злокачественной трансформации.

Во 2 группе у 23 пациенток с гистологическим диагнозом инвазивный ПЗ результаты ИГХ исследования показали, что в 1 случае (4,3%) отмечалось отсутствие реактивности, в 3 (13%) - слабое окрашивание, в 8 (34,7%) - умеренное окрашивание и в 11 случаях (47,8%) - сильное окрашивание клеток (рис. 4.12).

Исходя из результатов гистологического исследования, изображенного на рисунке 4.13, белок CLIC1 в образцах тканей пациентов с ПЗ был слабо выражен в цитоплазме и ядерных структурах некоторых клеток трофобласта, попавших в поле зрения (интенсивность окрашивания – 1 балл, распространенность позитивной реакции – 1 балл).

Результаты ИГХ реакций тканей трофобласта на CLIC1 при инвазивном ПЗ, который определяется как злокачественная форма ГТБ, выявили высокие показатели экспрессии белка в ядрах клеток цитотрофобласта в 82% исследуемых случаев (Рисунок 4.15). Кроме распространённой позитивной реакции на CLIC1 важно отметить гистологические изменения (рис. 4.16, рис. 4.17): наличие аномальных ворсин хориона и инвазию экстраворсинчатого трофобласта в стенку и просвет кровеносных сосудов.



	1 гр. (ПЗ)	2 гр. (ИПЗ)	3 гр. (ХК)	Контр.гр.
■ 4	8%	47,80%	85,70%	0
■ 3	16%	34,70%	9,50%	0
■ 2	8%	13%	4,70%	16%
■ 1	72%	4,30%	0	72%
■ 0	3,70%	0	0	12%

Рис. 4.12. Сравнение экспрессии CLIC1 в исследуемых группах

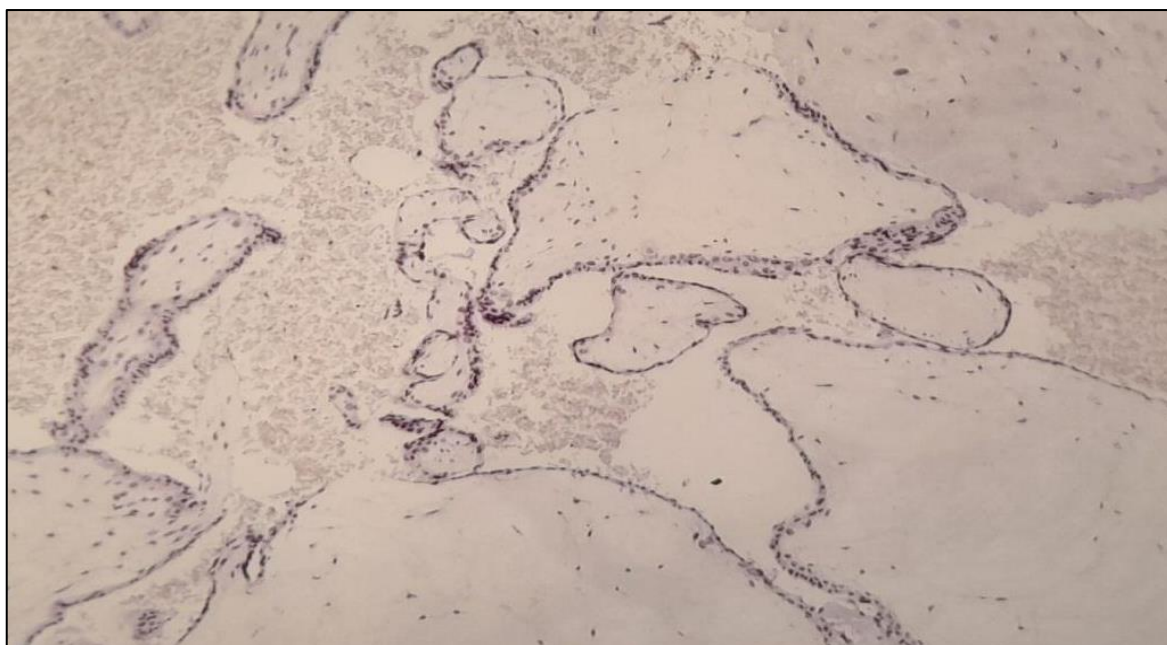


Рис 4.13. Пузырный занос. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – отрицательная реакция, большинство клеток цитотрофобласта ворсин негативны, синцитиальные клетки негативны, x50.

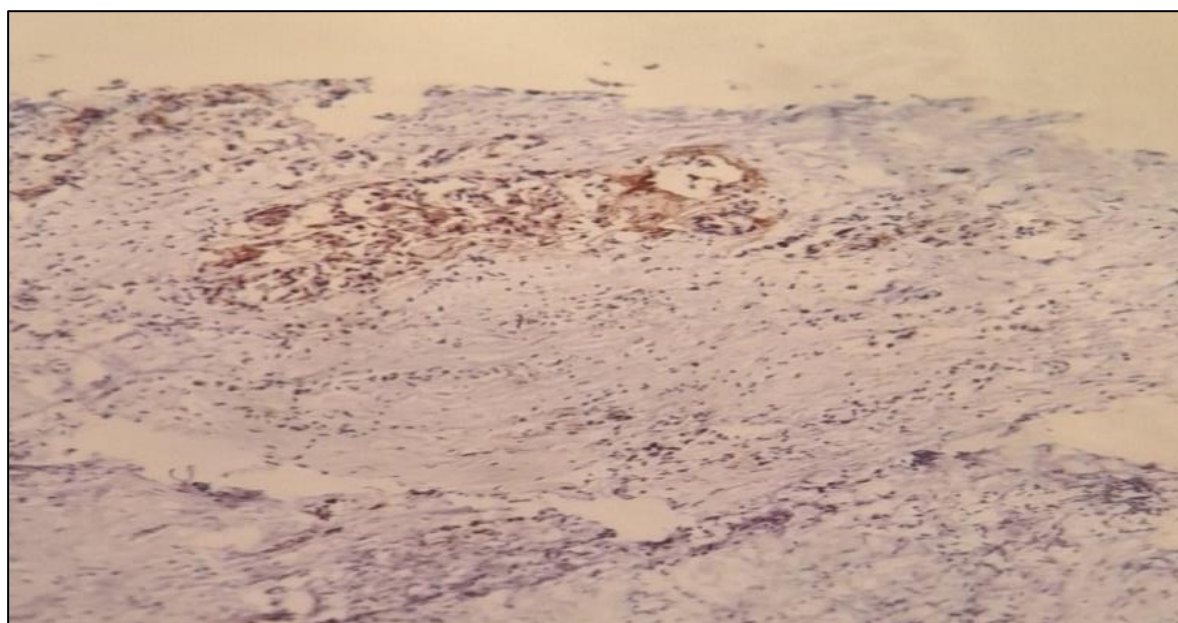


Рис 4.14. Пузырный занос. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая положительная реакция, большинство клеток цитотрофобласта ворсин позитивны, многочисленные позитивные клетки вневорсинчатого цитотрофобласта, синцитиальные клетки негативны, x50.

Клетки ПЗ характеризовались умеренной гиперхромией ядер и наличием гомогенной цитоплазмы, иногда с мелкими включениями по периферии цитоплазмы. Гистологический препарат биопсийного материала первой группы пациентов показывает признаки умеренной трофобластической пролиферации со значительными гидропическими изменениями цитоплазмы и ядер без специфического паттерна атипичности клеток внешней оболочки плода. Ткань сердцевины формирующихся первичных и вторичных ворсинок значительно растянута и пересекается широко разделенными, оборванными тяжами фибриллярного материала внеклеточного матрикса. Некоторые клетки трофобласта подвергнуты апоптозу (смотреть рисунок 4.13).

На рисунке 4.14 показана позитивная реакция при иммуногистохимическом окрашивании тканей с использованием антигена CLIC1, равная 4 баллам – наивысшим показателем интенсивности. Такая экспрессия CLIC1 свидетельствует о высоком риске злокачественной трансформации ткани ПЗ в ХК, что важно выявить на ранних стадиях патологического перерождения клеток. Рутинный гистологический обзор ткани может не показать деформации ядер или же атипичность клеток в целом на самых ранних стадиях, тогда как позитивная реакция (интенсивность – 3 и 4 балла) на CLIC1 с распространенностью окрашивания в поле зрения может свидетельствовать о риске метаплазии.

Клетки инвазивного ПЗ по сравнению с клетками ПЗ первой группы показали повышенную, но в тоже время умеренную гипертрофию и митотическую активность с более выраженной гипертрофией ядер (Рисунок 4.16). Митотическая активность оценивалась по состоянию ядер и ядерной оболочки.

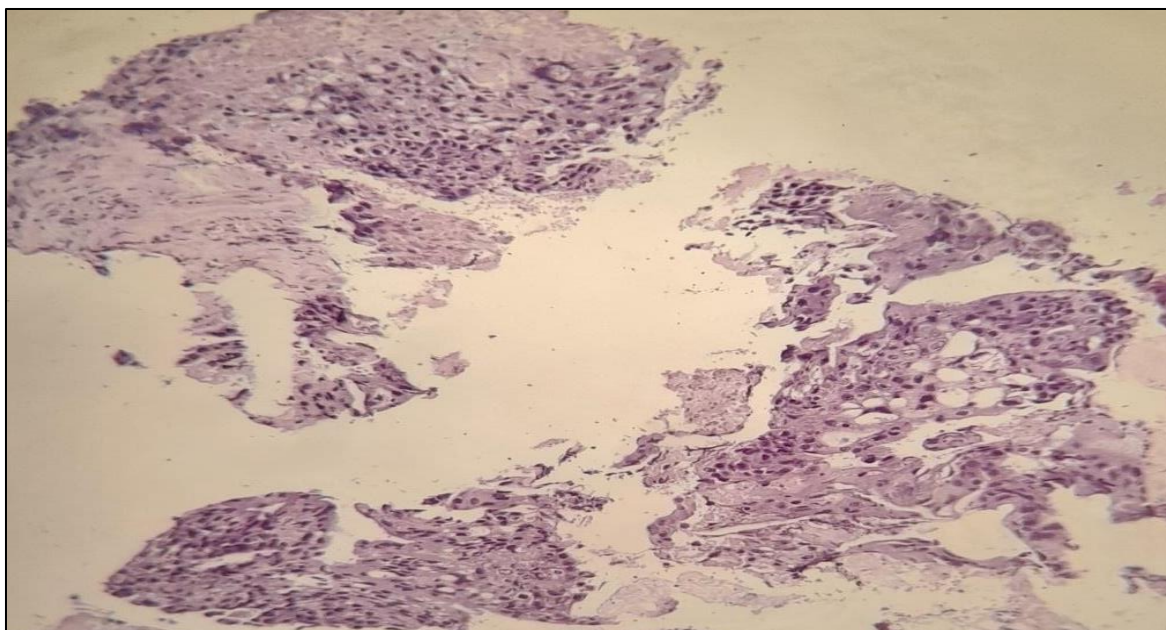


Рис 4.15. Инвазивный пузырьный занос. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – отрицательная реакция/отсутствие реактивности, х50.

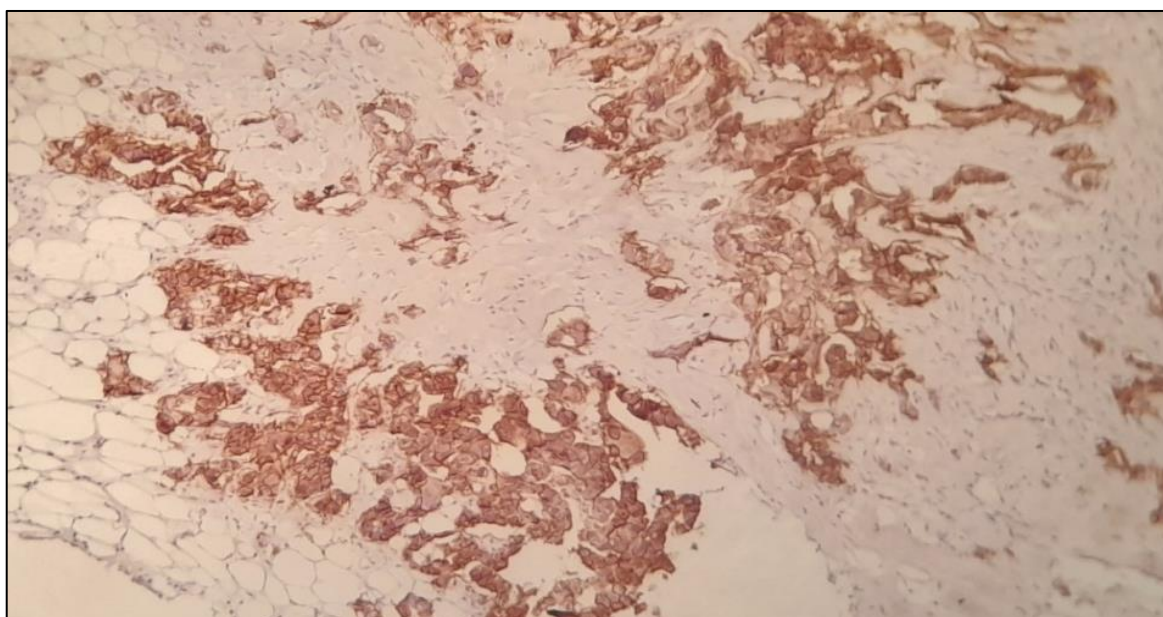


Рис 4.16. Инвазивный пузырьный занос. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая экспрессия в ядрах цитотрофобластов, х50.

На рисунке 4.15 показан образец ткани инвазивного ПЗ со слабым окрашиванием на CLIC1 (интенсивность окрашивания – 1 балл) клеток трофобласта. На гистологическом препарате наблюдается выраженная пролиферация клеток трофобласта с умеренной атипией (гиперхромные

клетки различного размера и формы) с интенсивным гематоксилиновым окрашиванием, который является первичным при проведении ИГХ окрашивания. В препарате не наблюдается промежуточная децидуальная оболочка в базальных участках ткани, что также свидетельствует в пользу инвазивного ПЗ. Для клеток трофобласта была характерна низкая пролиферативная активность, местами клетки находились в состоянии отека.

Результаты ИГХ исследования инвазивного ПЗ показали, что в 48,0% клинических случаев (рис. 4.12) отмечалась высокая экспрессия белка CLIC1 в ядрах дифференцирующихся клеток цитотрофобласта (рис. 4.16, интенсивность окрашивания – 4 балла). Положительная реакция на показатель CLIC1, который достигает почти половины случаев с агрессивной формой ПЗ, свидетельствует о высокой практической роли белка CLIC1 при необходимости исключения злокачественного процесса экстраэмбриональных тканей и проведения дифференциальной диагностики.

Экспрессия белка CLIC1 при исследовании третьей группы, которая включала 21 больную с подтвержденным диагнозом ХК была распределена неравномерно (рис. 4.12). В одном случае (4,7% соответственно) отмечалось слабое окрашивание на маркер CLIC1 (интенсивность окрашивания – 1 балл), в 2 случаях (9,5%) – умеренное позитивное окрашивание (интенсивность окрашивания – 2 балла), и в 18 образцах тканей ХК (85,7%) – сильное окрашивание ядер клеток цитотрофобласта (интенсивность окрашивания и распространения – 4 балла). Отрицательный результат с CLIC1 (отсутствие окрашивания коричневого цвета) не наблюдался ни в одном случае. Для исключения ложно-негативной реакции было проведено окрашивание и сравнение образцов с контрольной тканью по рекомендациям производителя моноклонального антитела CLIC1.

ИГХ исследование гистологического материала 21 больной с ХК показали в общей сумме 86,0% положительных реакций с антигеном CLIC1 (рис. 4.12). На гистологическом препарате (рис. 4.17) важно отметить наличие сплошных, не организованных листов и скоплений атипичных,

уродливых клеток как синцитиотрофобласта, так и цитотрофобласта. Некоторые из позитивных клеток, окрашенных в коричневый цвет на препарате, находятся на стадии митоза клеточного цикла. Высокая митотическая активность характерна для ХК на любой стадии ее развития, наблюдающаяся в исследуемой выборке.

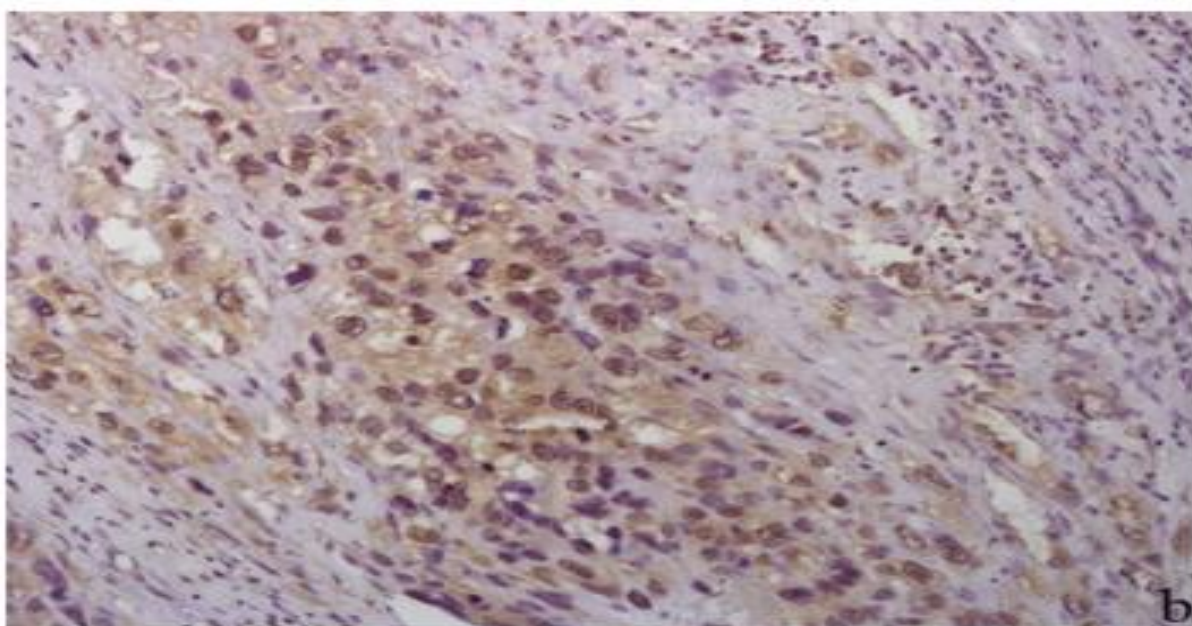


Рис 4.17. Хориокарцинома. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – высокая экспрессия белка в ядрах почти всех цитотрофобластов, х50.

ИГХ исследование тканей ХК показало, что из общего количества 21 больного, с гистологически подтвержденным диагнозом ХК, в материале 86,0% пациентов была выявлена высокая (распространённость – 4 балла) положительная (интенсивность окрашивания – 4 балла) реакция атипичных клеток ХК на маркер CLIC1 (рис. 4.17). Многоядерных гигантских клеток в препаратах с диагностированной ХК не было выявлено. Среди популяций атипических клеток в областях ХК наблюдались одноядерные клетки больших размеров с обильным количеством цитоплазмы, и мелкие клетки с гиперхромными ядрами и скудным количеством цитоплазмы (рис. 4.17). Опухоль представлена плотными гнездами или пластами синцитиальных клеток синцитиотрофобласта с одноядерными клетками трофобласта

(цитотрофобласта). Иногда выявлялись области некроза тканей ХК и эндометрия, редко с кровоизлияниями.

ИГХ исследование антигена CLIC1 у 25 больных контрольной группы с подтвержденным диагнозом неразвивающейся беременности выявило следующие результаты: у 18 пациентов (72,0%) отмечалась слабая экспрессия белка CLIC1 (негативная иммуногистохимическая реакция, сверенная с контрольными образцами, и у 7 пациенток (28,0%) слабое окрашивание в областях формирования трофобласта (интенсивность и распространенность окрашивания – 1 балл соответственно). Умеренное и сильное окрашивание клеток на CLIC1 не было обнаружено ни в одном из материалов пациентов контрольной группы (рис. 4.12). Таким образом, стволовые клетки, дифференцирующиеся в слое внешней оболочки плода, теряют способность к злокачественному перерождению в ХК, что подтверждается негативной реакцией на CLIC1 в 72,0% случаев.

Несмотря на отсутствие позитивной реакции с моноклональным антигеном CLIC1, гистологические препараты пациентов контрольной группы были информативными с точки зрения состояния эндометрия пациенток и цитологических характеристик формирующихся синцитиотрофобласта и цитотрофобласта в ходе замерших беременностей (рис. 4.18). Полученный для иммуногистохимического исследования материал был фрагментарным, но всегда с обширными участками трофобласта, позволивший применить маркер CLIC1.

Гистологические признаки, выявленные во время морфологической диагностики биопсийного материала контрольной группы, указывали на ранние (эмбриологические, до 10 недель гестационного возраста) замершие беременности с обширными областями кровоизлияний. Полученный материал был представлен частями хорионического мешка (начала первого триместра беременности) без положительной реакции на антиген CLIC1. Трофобласт ворсинчатого типа, состоит из двух четких слоев клеток: внутренний слой цитотрофобласта и внешний синцитиотрофобласта. Клетки

развивающихся ворсинок хориона были с признаками отека с миксоидным типом (рис. 4.18) с дизорганизацией стромального компонента, который напоминал биопсийный материал пациентов с ПЗ. Реже встречались массивные периворсинчатые отложения фибриновой массы.

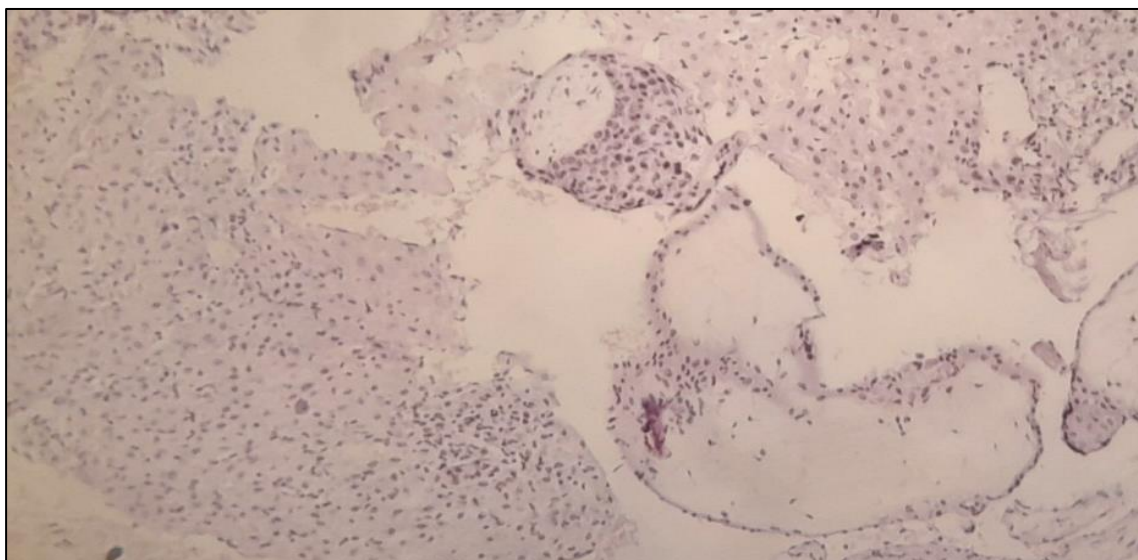


Рис. 4.18. Неразвивающаяся беременность. ИГХ реакция с антителами CLIC1 – отрицательная реакция, х50.

Таблица 4.2

Экспрессия CLIC1 при различных видах ГТБ

Группа	n	CLIC1
Пузырный занос	27	3,88±0,55*
Инвазивный пузырный занос	23	4.28 ±0.44
Хориокарцинома	21	6,60 ±0,52*
Контрольная группа	25	0,5±0,01

*примечание: разница между показателями достоверна критическое значение t-критерия Стьюдента = 2.013, при уровне значимости $p < 0,05$

Нами было проведено наблюдение за исследуемыми женщинами первой группы в течение 6 месяцев. Из 27 женщин с диагнозом полный ПЗ у

2 (7,4%) в дальнейшем развилась ХК, что было подтверждено результатами УЗИ, уровнем ХГЧ в крови, а также высоким ИГХ баллом на CLIC1.

Таким образом, полные ПЗ, которые в последствие развились в ГТН, показали значительно более высокие уровни экспрессии CLIC1, чем у тех, кто не подвергся злокачественной трансформации ($p < 0,05$). Уровень экспрессии CLIC1 в образцах ХК был выше, чем в образцах ПЗ ($p < 0,05$).

Уравнение парной линейной регрессии: $y = 0.57761 + 0.00003 * x$
Коэффициент детерминации r^2 равен 0.777 (факторный признак x определяет 77.7% дисперсии зависимого признака y). Средняя ошибка аппроксимации (характеризует адекватность регрессионной модели) составляет 10.8%).

Таким образом, CLIC1 может служить прогностическим маркером, позволяющим на ранней стадии выявлять злокачественную трансформацию ПЗ.

Проведен корреляционный анализ между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1, который показал наличие прямой сильной связи (рис. 4.19). Коэффициент корреляции (r) составил 0,881.

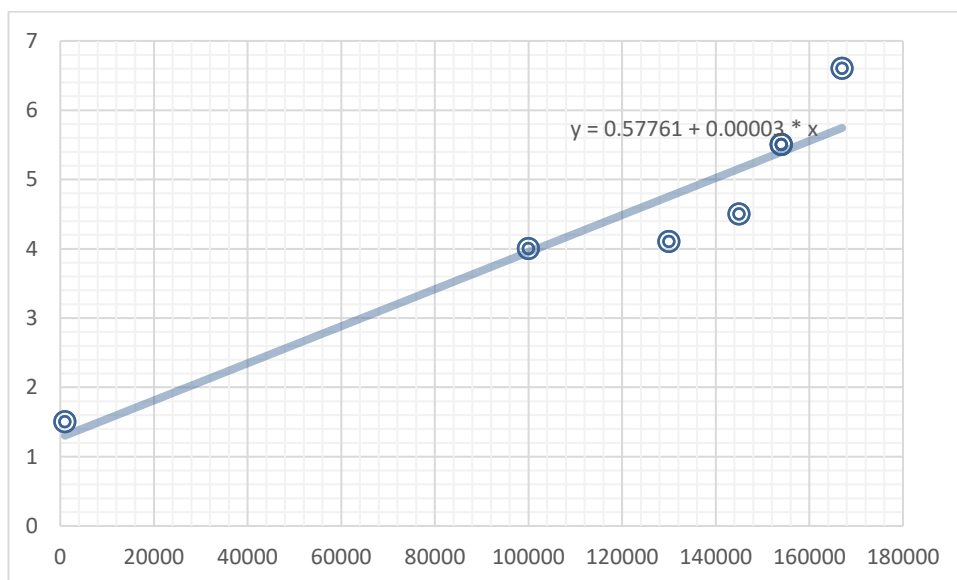


Рис.4.19. График корреляции между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 у женщин с ГТБ.

Таблица 4.3.

Корреляционная связь между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 у женщин с ГТБ.

Группа	CLIC1	β -ХГЧ, (МЕ\мл)
Пузырный занос (n=27)	3,88±0,55*	105000±10,5*
Инвазивный пузырный занос (n=23)	4.28 ±0.44*	148000±12,5*
Хориокарцинома (n=21)	6,60 ±0,52*	189000±12,5*

*Примечание: коэффициент корреляции (r) равен 0.881

§4.6. Критерии риска и прогноз развития злокачественной формы ГТБ

В результате проведенного исследования выявлены достоверные (основные) факторы, такие как возраст женщин 30 лет и старше, позднее менархе (старше 16 лет), предшествующие аборт и выкидыши, количество родов (4 и более), увеличение β -ХГЧ и экспрессия CLIC1 выше 3,88, а также дополнительные факторы (профессия (домохозяйка), проживание в городской местности, раннее начало половой жизни, избыточный вес (ИМТ 30 и выше) и группа крови 0 (I)).

Вышеперечисленные факторы были использованы для составления прогностической шкалы развития злокачественной формы ГТБ с включением женщин в группу риска. Вероятность развития злокачественной формы были эмпирически оценены по максимально возможной частоте встречаемости 81-100%. Согласно указанной частоте, определили 5 балльную систему с шагом в 20% на каждый балл. Оценка каждого фактора (таблице 4.3) проводится согласно частоте его выявления в основной группе по 5ти балльной шкале.

При выявлении указанных факторов с суммой баллов равной 6 и более вероятность развития злокачественной формы ГТБ будет равна 81-100%.

0-20 % - 1 балл

21-40 % - 2 балла

41-60 % - 3 балла

61-80% - 4 балла

81-100% -5 баллов

Таблица 4.4

Количественные эквиваленты факторов риска злокачественной формы ГТБ
(Прогностическая шкала)

Номер фактора (f)	Наименование фактора	Баллы
1.	Возраст женщин (≥ 30 лет)	2
2.	Профессия (домохозяйка)	1
3.	Городская местность проживания	1
4.	Сезон года (осень-зима)	2
5.	Позднее менархе (≥ 16 лет)	3
6.	Начало половой жизни (17-20 лет)	2
7.	Предшествующие аборты и выкидыши	3
8.	Количество родов (≥ 4)	3
9.	Избыточный вес (ИМТ ≥ 30)	3
10	Группа крови 0 (I)	2
11.	Первоначальный уровень β -ХГЧ в крови ($\geq 10\ 000$ МЕ/мл)	4
12.	ИГХ (экспрессия CLIC1 81-100%)	5

Риск оценивали по формуле:

$$R = \sum (f_1 + f_2 + \dots)$$

R - риск

Σ - сумма

f- количественный эквивалент фактора в баллах

1,2 - порядковый номер фактора

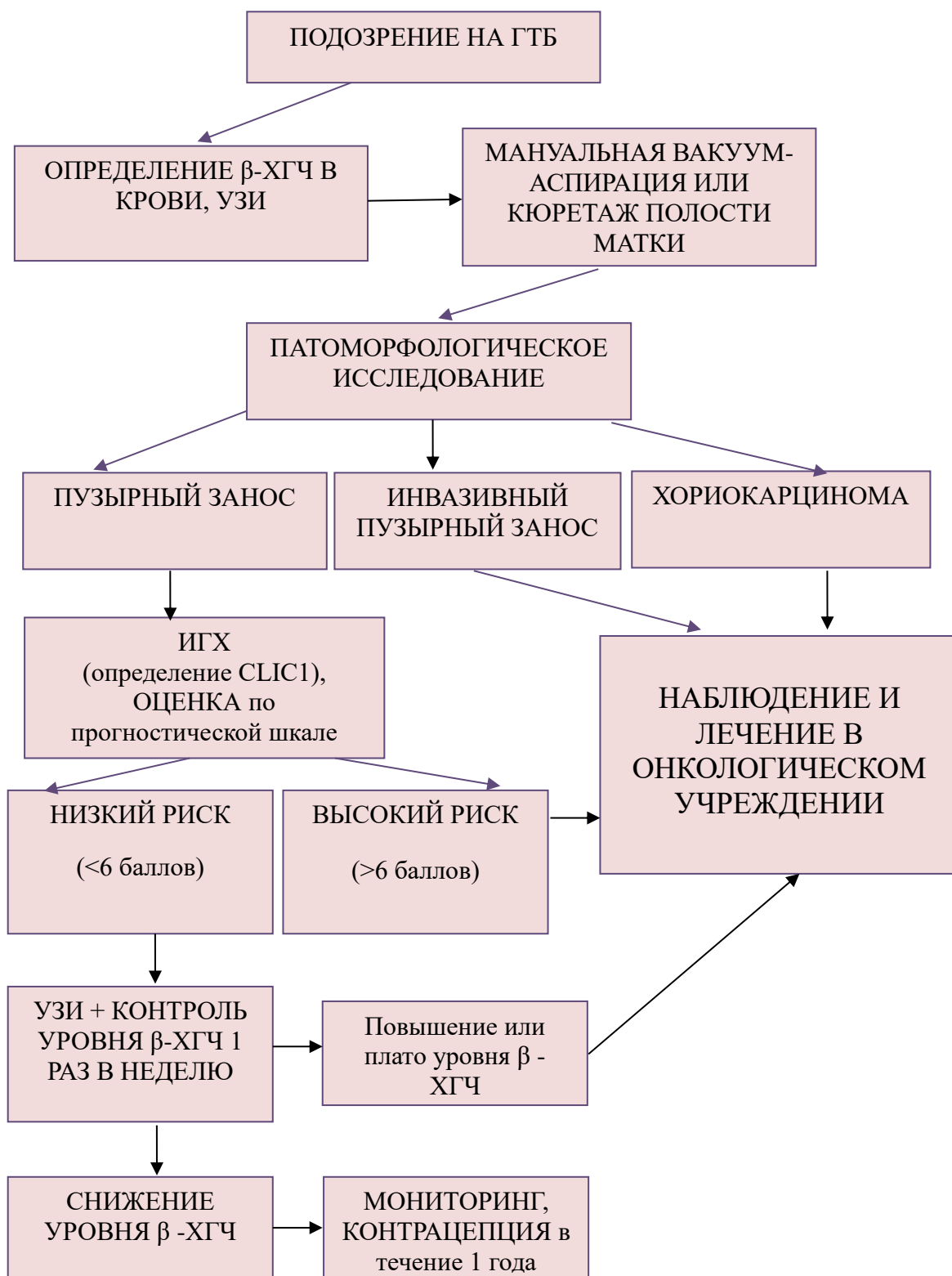
При $R < 6$, риск не установлен

При $R \geq 6$, пациенты включаются в группу риска развития злокачественной формы ГТБ.

В совокупности с вышеуказанными факторами, нами был разработан алгоритм ведения пациентов с ГТБ.

В соответствие с данным алгоритмом, все женщины с подозрением на ГТБ после анализа уровня β -ХГЧ, УЗИ, должны пройти процедуру вакуум-аспирации и/или кюретажа полости матки с дальнейшим гистологическим исследованием. После подтверждения диагноза ПЗ, необходимо проведение ИГХ с применением маркера CLIC1 и оценивание по прогностической шкале. При высоком риске развития злокачественной ГТБ необходимо направить женщину в специализированное онкологическое учреждение для дальнейшего лечения и наблюдения.

Алгоритм ранней диагностики и прогнозирования ГТН



Резюме к IV главе

Как показало наше исследование, во всех случаях прерывания беременности необходимо проводить морфологическое исследование, т.к. не редко на ранних сроках беременности ПЗ трудно отличить от неразвивающейся беременности, опираясь только на результаты УЗИ. Напротив, при злокачественных формах ГТБ морфологическое заключение не всегда отражает реальную картину, и использование УЗИ более информативно. Исходя из этого, необходим комплексный подход к диагностике ГТБ, включающий УЗИ, измерение уровня бета-ХГЧ, а также внедрение современного иммуногистохимического метода исследования.

В ходе проведенного исследования были обнаружены высокие показатели экспрессии CLIC1 в клетках трофобласта у больных с ГТН. Показатели экспрессии CLIC1 у пациенток с разными видами ГТН были выше, чем у пациенток с ПЗ. Результаты были сравнены с контрольной группой пациентов с неразвивающейся беременностью. Согласно полученным результатам исследования, уровень активности CLIC1 растет в атипичных, малигнизированных клетках ХК и экспрессируется на ядрах и в цитоплазме (подтверждающихся позитивным окрашиванием кариолеммы и содержимого цитоплазмы атипичных клеток). Также CLIC1 экспрессировался в клетках на начальных этапах злокачественного перерождения у пациентов с инвазивным ПЗ, которые не были диагностированы как ХК. Учитывая полученные данные, CLIC1 может быть использован в качестве прогностического маркера для раннего выявления злокачественной трансформации трофобласта у пациентов с ПЗ. Проведен корреляционный анализ между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессией белка CLIC1 который показал наличие прямой сильной связи между данными параметрами.

При низком риске развития ГТН возможно дальнейшее наблюдение без применения профилактической химиотерапии. Контроль уровня β -ХГЧ должен проводиться каждые 7 дней до нормализации, далее каждый месяц в

течение 1 года. При повышении или плато в 3 последовательных измерениях, повышенный уровень ХГЧ спустя 6 месяцев и более после эвакуации ПЗ также необходимо лечение в специализированном онкологическом учреждении. Женщин необходимо обеспечить надежной контрацепцией минимум на 1 год, желательно использование комбинированной оральной контрацепции. При возникновении случайной беременности в течение данного периода времени, не рекомендуется ее прерывание.

Полученные данные в ходе работы являются основой для изучения прогностических маркеров, которые могут улучшить протоколы раннего выявления и прогнозирования злокачественного течения ГТБ, а также дальнейшего лечения пациентов с ГТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа литературных данных, мы пришли к выводу, что изучение различных аспектов ГТБ стоит в центре внимания мировой экспериментальной и практической медицины. В литературе можно найти немало работ, посвященных различным аспектам ГТБ, но его ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика с применением современных методик изучены явно недостаточно и нуждаются как в расширении уже проведенных работ, так и в выявлении новых подходов, в особенности, с учетом региональных особенностей данной патологии.

Результаты исследований по изучению распространения ГТБ по материалам регистрации этой патологии гинекологическими стационарами и онкологическими диспансерами показали, что в Андижанской области частота ГТБ составляет 4,71 на 10000 беременных женщин. При ПЗ этот показатель составляет 4,6, при ХК - 0,11. Среди городских жительниц частота ПЗ встречается в 2,4 раза чаще по сравнению с жителями районов – 9,6 и 3,9 на 10000 беременных. При сопоставлении этих показателей с результатами исследований, проведенных в разных странах мира, уровень ГТБ совпадает со средней частотой выявления ГТБ. Низкий показатель частоты ХК возможно связан с недостатками диагностики в данном регионе и требует ее усовершенствования.

Наши данные по частоте ГТБ по городу Андижан соответствует данным исследований по Южной Корее, Гренландии, Японии, США [139, с. 6490; 105, с. 7-10; 80, с. 67-77]. В то же время они значительно были ниже показателей по Филиппинам, Индонезии, Италии и стран Латинской Америки [56,134].

Приведенная нами частота заболевания среди женщин, проживающих в селе, соответствует уровню данных по Швеции, США (штат Аляска и Гавайи), Парагваю, где частота ПЗ колеблется от 2 до 6 на 10000.

Показатель заболеваемости ХК по Андижанской области стоит на одном уровне с показателями Северной, Латинской Америки и Европы, а

также с Республикой Беларусь [25, с. 12; 134, с. 496]. Низкий показатель частоты ХК возможно связан с недостатками диагностики в данном регионе и требует дальнейшего изучения.

По данным исследования, уровень заболеваемости ПЗ среди жителей Андиганской области находится на промежуточном уровне по сравнению с другими вариациями. Уровень заболеваемости ПЗ и ХК среди сельских жительниц примерно одинаков с данными в странах с низким уровнем заболеваемости.

Особенно остро проблема касается молодых женщин в период их высокой социальной и репродуктивной активности. Исходя из этого существует необходимость разработки и внедрения мер по решению данной проблемы на уровне всей страны.

31% пациенток с ПЗ были в возрастной группе 20-29 лет, и 29,9% - с ХК в возрасте 30-39 лет. Наименьший показатель как для ПЗ, так и ХК был у пациенток в возрасте до 20 лет. Одновременно, наибольшее соотношение между ХК и ПЗ было зафиксировано в этой возрастной группе как 1:17 в пользу ПЗ, после чего эта разница сокращается и составляет 1:2 и 1:3 в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет соответственно.

Самая высокая заболеваемость ГТБ отмечена в возрастной группе 40-49 лет. Низкую долю числа заболеваний в этой возрастной группе, полученную рядом исследователей, можно объяснить не пониженной склонностью к заболеванию ГТБ, а меньшим количеством (2,0 на 10 000) беременностей в этом возрасте. При ПЗ отмечается 2 подъёма заболеваемости по возрастам: в молодом возрасте, когда идет расцвет полового созревания и при возрастном угасании функции половой системы женщин, а при ХК наблюдается динамический рост заболеваемости по мере увеличения возраста, начиная с 30-39 лет [73, 235].

По профессиональному признаку больше половины случаев ГТБ составили домохозяйки. Возможно, это связано с большим числом беременностей у данной категории женщин.

В ходе анализа сезонного развития ТО было выявлено увеличение заболеваемости в осенне-зимний период, особенно характерно для ХК. Данное обстоятельство объясняется ростом числа вирусных заболеваний, таких как грипп, острые респираторные вирусные инфекции, которые могут приводить к генетическим нарушениям в момент оплодотворения.

При анализе нашей работы выяснилось повышение риска развития ГТБ, особенно среди женщин с ХК матки, с поздним менархе (16 лет и старше), а также ранним началом половой жизни (до 20 лет). Эти показатели должны настораживать в первую очередь врачей акушер-гинекологов при сборе анамнеза больных, что может дополнить сведения для своевременной диагностики этой патологии.

Динамическое ухудшение общего состояния больных с ГТБ определяет в какой-то степени прогноз заболевания, что требует от врача обязательного учета и анализа общего состояния больных. Избыточную массу тела и не рациональное питание также можно считать факторами риска развития ГТБ.

Из анализа историй болезни следует, что в большинстве случаев при ГТБ наблюдалось патологическое завершение предыдущих беременностей. Во время первой по счету беременности развитие ТО происходило в 3,5 раза чаще при ПЗ ($23,7 \pm 2,2\%$), чем при ХК ($6,8 \pm 2,4\%$) ($t = 5,2$). При 2-3 беременности наблюдается такая же закономерность, но с разницей в 2 раза. Начиная с 4-5 беременности превалирует развитие ХК над ПЗ в 1,7 раза, соответственно составляя $79,0 \pm 4,0\%$ и $47,0 \pm 2,6\%$.

Данные гинекологического осмотра свидетельствуют о том, что большинство женщин с ГТБ имели воспалительные заболевания половых органов.

ГТБ зачастую протекают со своими специфическими клиническими признаками, которые могут позволить решение раннего распознавания этой патологии. Так, одну из главных специфических жалоб – кровотечение из половых путей – при ПЗ предъявили 85,0%. По представленным данным отмечается некоторая склонность к уменьшению жалоб больных после

эвакуации опухоли на кровянистые выделения и увеличения жалоб, характерных для присоединения вторичной инфекции и анемии. Было отмечено изменение характера влагалищных кровянистых выделений. Так, у 30% больных после выскабливания наблюдалось только кровомазание, которое в течение 10 дней полностью прекратилось, у 36% отмечались скудные, у 23% умеренного характера и у 9% обильные кровянистые выделения.

Среди больных с ХК имелись жалобы на, разного характера, кровянистые выделения у 91,0% больных, у 11,0% - жалобы на снижение аппетита, исхудание и головокружение. Жалобы на кашель, сердцебиение, головную боль, боли в грудной клетке, и повышение температуры наблюдались в 3,0% случаев. Остальные редко встречающиеся жалобы были на шум в ушах, увеличение живота, выделение белей различного характера, одышку, кашель с кровью, кровохарканье, озноб, сухость во рту, нарушение сна, рези и частое мочеиспускание, отвращение к мясной пище, тяжесть внизу живота, заторможенность сознания, боль в заднем проходе и в подлопаточной области. Эти симптомы наблюдались у 26,0% больных. Изучение длительности кровянистых выделений у больных ХК матки свидетельствует, что у большинства больных (87,0%) они длились более 1-го месяца. Причем, более 3-х месяцев наблюдались кровянистые выделения у 51,5%, более 5-ти месяцев у 25,6% и до одного месяца – только у 12,7% больных. Такие длительные и обильные кровянистые выделения могут отрицательно влиять на состояние больной и на течение болезни, так как при этом снижается иммунобиологическая активность организма, что может привести к прогрессированию основного процесса.

Проведенное ретроспективное исследование обнаружило несколько новых и подтвердило ряд имеющихся факторов риска развития ГТБ:

1. Социальные – городская местность проживания, домохозяйки.

2. Возраст - при ПЗ отмечается 2 подъёма заболеваемости по возрастам: ранний и поздний репродуктивный возраст, а при ХК наблюдается динамический рост заболеваемости по мере увеличения возраста.
3. Сезонность – осенне-зимний период. Данное состояние может быть связано с рядом факторов. Научные исследования указывают на возможную связь между ростом ГТБ и изменениями в уровне витамина D в холодное время года. Недостаток витамина D может оказывать негативное воздействие на функцию плаценты и регуляцию роста плода, что может увеличить риск развития трофобластических заболеваний, особенно ХК [121, с. 184-189]. Также возможно, что сезонные факторы, такие как распространение вирусных инфекций или изменения в иммунной системе, могут также способствовать увеличению частоты этих заболеваний в осенне-зимний период. Данное обстоятельство подтверждает работы ряда авторов, изучавших этиологию ГТБ [124, с. 717-729].
4. Гинекологические - позднее менархе (после 16 лет), раннее вступление в половую жизнь (до 20 лет).
5. Паритет – частые аборт в анамнезе, 1 беременность для ПЗ и 4-5 беременность для ХК.
6. Антропометрические - избыточная масса тела и ожирение.
7. 0 (I) группа крови.

Для диагностики ПЗ до эвакуации опухоли из полости матки, УЗИ является самым ранним методом распознавания заболевания. В связи с этим желательно проведение УЗИ у всех женщин с любой патологией беременности для раннего выявления пузырной беременности. После эвакуации опухоли УЗИ должно являться одним из обязательных методов для исключения персистенции трофобластических процессов в полости матки и лютеиновых кист яичников, особенно при небольших их размерах, которые пальпаторно не удастся определить, а также для раннего выявления отдельных форм метастазов в печени и других органах. Необходимо

дополнять УЗИ цветовым доплеровским картированием для дифференциальной диагностики различных форм ГТБ, в особенности ее злокачественных форм.

Диагностическая чувствительность определения β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови при ГТБ составляет почти 100%. Определение уровня данного гормона в крови при диагностике молярной беременности, а также последующий динамический контроль позволяет относительно рано выявлять инвазивную форму и своевременно начать лечение. Но данный метод не способен точно прогнозировать злокачественную форму заболевания на самом первом этапе.

Морфологический метод диагностики не во всех случаях может подтвердить наличие трофобластической опухоли, особенно, если в исследуемый материал не попадет опухолевая ткань или опухоль начинает некротизироваться, что установлено при повторных соскобах, а иногда из-за сложности морфологической структуры самой опухоли. Так, в материалах первого соскоба был диагностирован ПЗ в 96,0%, ХК в 82,0% случаев, тогда как в материалах повторного соскоба был диагностирован ПЗ только в 50,0% и ХК в 77,9% случаев. Как показало наше исследование, во всех случаях прерывания беременности необходимо проводить морфологическое исследование, т.к. не редко на ранних сроках беременности ПЗ трудно отличить от неразвивающейся беременности опираясь только на результаты УЗИ. Напротив, при злокачественных формах ГТБ морфологическое заключение не всегда отражает реальную картину, и использование УЗИ более информативно. Исходя из этого, необходим комплексный подход к диагностике ГТБ, включающий УЗИ, измерение уровня бета-ХГЧ, а также внедрение современного иммуногистохимического метода исследования.

В ходе проведенного иммуногистохимического исследования были обнаружены высокие показатели экспрессии CLIC1 в клетках трофобласта у больных с ГТН. Показатели экспрессии CLIC1 у пациенток с разными видами ГТН были выше, чем у пациенток с ПЗ. В контрольной группе

пациентов с замершей беременностью результат по CLIC1 был негативным. Согласно полученным результатам исследования, уровень активности CLIC1 растет в атипичных, малигнизированных клетках ХК и экспрессируется на ядрах и в цитоплазме. Также CLIC1 экспрессировался в клетках на начальных этапах злокачественного перерождения у пациентов с инвазивным ПЗ, которые не были диагностированы как ХК. Учитывая полученные данные, CLIC1 может быть использован в качестве прогностического маркера для раннего выявления злокачественной трансформации трофобласта у пациентов с ПЗ.

Полученные данные в ходе работы являются основой для изучения прогностических маркеров, которые могут улучшить протоколы раннего выявления и прогнозирования течения ГТБ, а также своевременного и обоснованного лечения данных пациентов.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Новые подходы в диагностике и прогнозировании гестационной трофобластической болезни» сформулированы следующие выводы:

1. В 2012-2021 гг. в Андижанской области частота гестационной трофобластической болезни составила 4,71 случаев на 10000 беременностей. Для пузырного заноса данный показатель составил 4,6, при хориокарциноме - 0,11. У женщин, проживающих в городе, гестационная трофобластическая болезнь встречалась в 2,4 раза чаще в сравнении с районными жителями – 9,6 и 3,9 на 10 000 беременных, соответственно.

2. Диагностическая чувствительность определения β -ХГЧ в сыворотке крови при гестационной трофобластической болезни близка к 100%, ультразвукового исследования – 90,7%, гистологического исследования при пузырном заносе – 96%, при злокачественных формах ГТБ – 56%. Метод иммуногистохимического исследования тканей пузырного заноса позволяет выявлять на ранней стадии и предсказать его злокачественную трансформацию. Проведенный корреляционный анализ между уровнем β -ХГЧ в сыворотке крови и экспрессии белка CLIC1 показал наличие прямой сильной связи ($r=0.881$). Чувствительность метода – 100%, специфичность – 84%, точность – 90%.

3. Определено, что факторами риска развития злокачественной гестационной трофобластической болезни являются следующие основные показатели: «возраст (≥ 30 лет), позднее менархе (≥ 16 лет), предшествующие аборт и выкидыши, количество родов (≥ 4), избыточный вес (ИМТ ≥ 30), первоначальный уровень β -ХГЧ ($\geq 10\ 000$ МЕ\мл) и высокая экспрессия CLIC1 (81-100%) в тканях ПЗ при иммуногистохимическом исследовании, а также сочетание дополнительных признаков (профессия (домохозяйка), проживание в городе, осенне-зимний сезон, раннее начало половой жизни (до 20 лет) и группа крови 0 (I)).

4. Внедрение прогностической шкалы и алгоритма ведения гестационной трофобластической болезни определяет дифференцированный подход и позволяет снизить частоту прогрессирования до злокачественных форм, тем самым снижая инвалидизацию и смертность женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Согласно определенным нами критериям, для снижения заболеваемости ГТБ необходимо сформировать группы риска. Строго регистрировать все случаи как самопроизвольных, так и искусственных абортов. При любых гинекологических операциях, особенно при выскабливании по причине аномальных маточных кровотечений, необходимо обязательно проводить морфологическое исследование полученного материала. Если у пациентки есть подозрения или уже установлен диагноз ГТБ, то ее следует отправить в специализированное учреждение с опытом в этой области. Создание общего центра для лечения трофобластической болезни является необходимостью для современной медицины.

2. Разработанная прогностическая карта и алгоритм диагностики и тактики ведения больных с ГТБ рекомендуется внедрять в практику гинекологических отделений родильных комплексов и онкологических центров.

3. Профилактику ГТБ следует начинать с раннего возраста, она должна включать меры по предупреждению и своевременному лечению воспалительных процессов у девочек, полноценному питанию. Проводить беседы по поводу последствий ранней сексуальной активности, планирование беременности и соблюдение интергенетического интервала, предупреждение прерывания беременности, охват надежной контрацепцией.

4. При установлении диагноза ГТБ пациенток необходимо ставить на диспансерный учет, на срок, рекомендуемый стандартами министерства здравоохранения, как в специализированном центре, так и по месту жительства с осуществлением преемственности между ними. Охватить пациенток на данный срок надежной контрацепцией в течение минимум 1 года.

Список литературы.

1. Албутова М. Л., Булатова А. А., Пахарева Е. К. Клинический случай: хориокарцинома. Вестник научных конференций. – 2020. – № 5-2(57). – С. 14-15.
2. Артымук Н.В., Сурина М.Н., Фетисова Т.И. [и др.]. Клинический случай материнской смертности в результате трофобластической болезни плацентарной площадки. Женское здоровье и репродукция. – 2018. – № 2(21). – С. 37-48.
3. Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Дикарева Е.Л. [и др.]. Трофобластическая болезнь: справочник – Санкт-Петербург: ООО «Эко-Вектор», 2023. – 47 с. – ISBN 978-5-907201-71-2.
4. Бейшембаев А.М., Абыкеева Э. Ч., Джамангулова Т. Д. Особенности лечения и мониторинга трофобластических новообразований в Кыргызстане. Здравоохранение Кыргызстана. – 2017. – № 2. – С. 19-22.
5. Быстрицкая Д.А., Тихоновская М.Н., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В., Давыдова И.Ю. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации (часть I). Российский онкологический журнал. 2014;1: 54-56
6. Быстрицкая Д.А., Тихоновская М.Н., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В., Давыдова И.Ю. Трофобластические опухоли: к вопросу о классификации и факторах прогноза (часть II). Российский онкологический журнал. 2014; 2:32-36
7. Волощук И.Н., Барина И.В., Буянова С.Н., Петракова С.А., Щукина Н.А., Мгелиашвили М.В. Персистирующая гестационная трофобластическая болезнь после полного пузырного заноса при эктопической шеечной беременности. Архив патологии. 2021;83(1):44–48. <https://doi.org/10.17116/patol20218301144>
8. Гасанбекова З. А., Мещерякова Л. А., Алиев С. А., Кузнецов В. В. Врачебные ошибки в диагностике и лечении злокачественных

- трофобластических опухолей. Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 257-269. – DOI 10.31917/1903257.
9. Горностаева А. М., Макогон А. В., Коростышевская А. М. Гестационная трофобластическая болезнь: патоморфология и проблемы пренатальной дифференциальной диагностики. Пренатальная диагностика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 304-311. – DOI 10.21516/2413-1458-2023-22-4-304-311.
10. Доброхотова Ю. Э., Аракелов С. Э., Данелян С. Ж. [и др.] Пузырный занос: клинический случай ведения беременности. Гинекология – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 28-33. – DOI 10.26442/20795696.2019.2.190347.
11. Захирова Н. Н., Маматова М. Р. Значение иммуногистохимических маркеров в развитии гестационной трофобластической неоплазии. Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 6-2. – С. 46-48.
12. Зокирова, Н., Тугизова, Д., Файзуллаева, Н., Инаятов, С., Карабаева, М., Юлдашева, У., Аюбова, Х., & Индиаминова, Г. (2014). Оптимизация ведение женщин с пузырным заносом. Журнал вестник врача, 1(1), 89–93
13. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва: Бином; 2016.; 324-328
14. Кривоносова Н.В., Голосеев К.Ф., Морозова Р.В., Томашевский Д.В., Васина И.Б., Сандомирская О.В. Клинический случай беременности с частичным пузырным заносом. Акушерство, гинекология, репродукция. 2015;3 (9):40-44.
15. Курмуков И. А., Пронина А. М., Тихонова И. В. Причины и исходы критических состояний пациенток при резистентной трофобластической болезни. Онкогинекология. – 2019. – № 4(32). – С. 54-59. – DOI 10.52313/22278710_2019_4_54.

16. Маматова М. Р., Захирова Н. Н., Хусанова Х. А. Современное состояние проблемы гестационной трофобластической болезни в республике Узбекистан. Экономика и социум. – 2020. – № 8(75). – С. 251-256.
17. Маматова М.Р., Захирова Н.Н. Распространенность и факторы риска развития гестационной трофобластической болезни в Андижанской области. Журнал гуманитарных и естественных наук. № 3 (09), 2023. с. 101-109.
18. Мамедли С.Н., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. Современные подходы к диагностике злокачественных трофобластических опухолей. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 345–348. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200478
19. Марайкин В. О., Петров Ю. А., Палиева Н. В., Московкина А. В. Опухоли плаценты: влияние на ход беременности и родов. Главный врач Юга России. – 2021. – № 5(80). – С. 15-19.
20. Масленников А.Ф., Мещерякова Л.А., Кузнецов В.В. и др. Хирургическое лечение трофобластической болезни. Современная концепция и противоречия (обзор литературы). Современная Онкология. 2020; 22 (1): 10–15.
21. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. Опухоли репродуктивной системы. 2014; 4:74-82.
22. Мещерякова Л. А. Эпителиоидная трофобластическая опухоль - редкая опухоль, ассоциированная с беременностью. Медицинский оппонент. – 2023. – № 2(22). – С. 58-63.
23. Мещерякова Л.А., Гиголаева Н.М., Карселадзе А.И. [и др.]. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа: обзор публикаций и собственные результаты лечения. Медицинский оппонент. – 2023. – № 4(24). – С. 48-55.
24. Мусаева Н. Э., Булыгина Н. А., Дидук О. В. [и др.]. Опыт лечения и наблюдения пациентки с пузырьным заносом в ДХТС №2. Современные

- достижения онкологии в клинической практике : Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию онкологической службы Красноярского края, Красноярск, 26–28 мая 2021 года. – Красноярск: РПФ «СМиК», 2021. – С. 113-120.
- 25.Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003-2012). Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. – 373.
- 26.Памфамиров Ю.К., Демченко Д.В., Коробова П.Г. Трофобластическая болезнь ТМБВ. 2018; 4 (21):111-116.
- 27.Плотникова П. А., Павлова В. Н., Джейранян С. Д., Тетерлева И. А. Трофобластическая болезнь: аспекты диагностики, клинической картины и лечения. Студенческий. – 2021. – № 40-1(168). – С. 103-105.
- 28.Протасова А.Э., Вандеева Е.Н., Раскин Г.А., Шеремет М.Ю. Гестационная трофобластическая болезнь: Учебно-методическое пособие – Санкт-Петербург: ООО "НИЦ АРТ", 2023. – 58 с. – ISBN 978-5-907615-68-7.
- 29.Русакевич П.С., Литвинова Т.М. Трофобластическая болезнь: диагностический и лечебный менеджмент. – Минск: БелМАПО, 2016. – 134 с.
- 30.Сангинов Д. Р., Сатторова М. А., Нуъмонова Б. А. Оптимизация лечения при низком и высоком риске резистентности злокачественных трофобластических опухолей у женщин Республики Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана. – 2021. – № 1. – С. 62-67.
- 31.Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Егорова Е.С., Москвичёва В.С. Гестационная трофобластическая болезнь: вопросы классификации, эпидемиологии и этиопатогенез. Акушерство, гинекология, репродукция. 2018; 1 (12): 93-98.
- 32.Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Егорова Е.С., Москвичёва В.С. Гестационная трофобластическая болезнь: факторы

- риска, современные методы диагностики и лечения. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2018; 2 (12): 48-54.
33. Тихоновская, М.Н. Персистирующие трофобластические опухоли. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;1-2:52-59.
34. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Иманбаева Г.Н. [и др.]. Морфологическое обоснование трофобластической опухоли. *Наука и здравоохранение*. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 282-286. – DOI 10.34689/SH.2023.25.4.035.
35. Ульрих Е.А., Дикарева Е.Л., Жамборова О.А. [и др.] Злокачественная трофобластическая болезнь: редкая опухоль, требующая персонализированного лечения. Современное состояние проблемы. *Российский журнал персонализированной медицины*. – 2022. – Т. 2, № 4. – С. 44-55. – DOI 10.18705/27823806-2022-2-4-44-55.
36. Ульрих Е.А., Тюляндина А.С., Проценко С.А., Урманчиева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных трофобластических опухолей. *Злокачественные опухоли*. – 2022. – Т. 12, № 3S2-1. – С. 276-286. – DOI 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-276-286.
37. Ульрих Е. А., Тюляндина А. С., Проценко С. А. [и др.] Злокачественные трофобластические опухоли. *Злокачественные опухоли*. – 2023. – Т. 13, № 3S2-1. – С. 280-290. – DOI 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-280-290.
38. Хафизова, Р. Р. Заболеваемость трофобластической болезнью и пути профилактики. *Новый день в медицине*. – 2016. – № 2(14). – С. 36-38.
39. Ходжаева Гулджахон Давлатбековна, Абдурахманова Ф.М., Мавлонова С.Н., and Садыкова Г.Н. Факторы, способствующие развитию пузырного заноса. *Вестник Авиценны*, no. 4 (69), 2016, с. 49-51.
40. Яхонтова И.П., Джалалова И.Г., Саидов А.Б., Хачатурян Н.А., Хамралиева Г.А., Каландаров Р.С. Частота групп крови у узбеков. *Вестник службы крови России*. 2011, №3, с.19-20

41. Agarwal, R. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy: a retrospective cohort study // *Lancet*. - 2012. - Vol. 379, N 9811. - P. 130-135.
42. Agarwal, R. Management and survival of patients with FIGO high-risk trophoblastic neoplasia: the UK experience, 1995-2010 // *J. Reprod. Med.* - 2014. - Vol. 59, N1-2. - P. 7-12.
43. Akoury E, Zhang L, Ao A, Slim R. NLRP7 and KHDC3L, the two maternal-effect proteins responsible for recurrent hydatidiform moles, co-localize to the oocyte cytoskeleton. // *Hum Reprod* 2015; 30:159-69; PMID:25358348;
44. Alifrangis C., Agarwal R., Short D. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction lowdose etoposide-cisplatin and genetic analysis. // *J Clin Oncol* 2013;31(2): P. 280–6.
45. Alifrangis C., Wilkinson M.J., Stefanou D.C. et al. Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med* 2012; 57(7–8): P. 350–8
46. Andreasen, L., Christiansen, O. B., Niemann, I., Bolund, L. & Sunde, L. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:773-81.
47. Audu BM, Takai IU, Chama CM, Bukar M, Kyari O. Hydatidiform mole as seen in a university teaching hospital: a 10-year review. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(4):322-5
48. Baasanjav B, Usui H, Kihara M, Kaku H, Nakada E, Tate S, Mitsunashi A, Matsui H, Shozu M. The risk of postmolar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. // *Hum Reprod* 2010; 25:1183-91; PMID:20208060; <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deq052>

49. Banach P., Suchy W., Dereziński P., Matysiak J., Kokot Z.J., Nowak-Markwitz E. Mass spectrometry as a tool for biomarkers searching in gynecological oncology. // *Biomed. Pharmacother.* 2017, 92, P. 836–842.
50. Biscaro, A.; Braga, A.; Berkowitz, R.S. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. // *Rev. Bras. Ginecol. Obs.* 2015, 37, P. 42–51.
51. Bolat F, Haberal N, Tunali N, Aslan E, Bal N, Tuncer I. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1alpha), and transforming growth factors beta1 (TGFbeta1) and beta3 (TGFbeta3) in gestational trophoblastic disease. *Pathol Res Pract.* 2010 Jan 15;206(1):19-23. doi: 10.1016/j.prp.2009.07.017. PMID: 19836147
52. Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. Complete hydatiforme mole in Morocco: epidemiological and clinical study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40: 419-29; PMID:21458172; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.02.008>
53. Braga A, Mora P, de Melo AC, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol.* 2019;10(02):28–37. Doi: 10.5306/wjco.v10.i2.28
54. Bruce S, Sorosky J. Gestational Trophoblastic Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. c. 44
55. Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. // *Int J Gynecol Pathol* 2013;32: P. 307–315.
56. Cagayan MS. Changing trends in the management of gestational trophoblastic diseases in the Philippines. *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):267-72
57. Caroline M Joyce, Brendan Fitzgerald, Tommie V McCarthy, John Coulter, Keelin O'Donoghue. Advances in the diagnosis and early management of

- gestational trophoblastic disease BMJMED 2022;1:e000321. doi:10.1136/bmjmed-2022-000321
- 58.Chan S, Grant EG, Chen FK, Jayasinha YM, Gulati M. Early First-Trimester Appearance of a Hydatidiform Mole on Sonography: The "Snowball" Sign.// J Ultrasound Med. 2016 Jul; 35(7): P. 1610-2.
- 59.Chen CD, Wang CS, Huang YH, et al. Overexpression of CLCI1 in human gastric carcinoma and its clinicopathological significance. Proteomics. 2007;7:155Y167
- 60.Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. //Nutrients 2011; 3:385-428; PMID: 22254103; <http://dx.doi.org/10.3390/nu3040385>
- 61.Clark JJ , Slater S , Seckl MJ. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. Curr Opin Obstet Gynecol 2021;**33**:7–12.
- 62.Coullin P, Diatta AL, Boufettal H, Feingold J, Leguern E, Candelier JJ. The involvement of the trans-generational effect in the high incidence of the hydatidiform mole in Africa. //Placenta 2015; 36:48-51; PMID:25468544; <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.017>
63. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. Radiol Res Pract 2014; 2014: 842751. DOI: 10.1155/2014/842751.
- 64.Eagles N., Sebire N.J., Short D. et al. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. //Hum Reprod. 2015; 30: P. 1168-71.
- 65.El-Helw, L. M., Coleman, R. E., Everard, J. E., Tidy, J. A., Horsman, J. M., Elkhenini, H. F. & Hancock, B. W. 2009. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*, 113, 306-11

66. Fallahian M, Sebire NJ, Savage PM, et al. Mutations in NLRP7 and KHDC3L confer a complete hydatidiform mole phenotype on digynic triploid conceptions. // *Hum Mutat* 2013;34: P. 301–308
67. Fisher, r. A., hodge, m. D. & newlands, E. S. 2004. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med*, 49, 595-601
68. Fock V, Plessl K, Fuchs R, Dekan S, Milla SK, Haider S, Fiala C, Knofler M, Pollheimer J. Trophoblast subtypespecific EGFR/ERBB4 expression correlates with cell cycle progression and hyperplasia in complete hydatidiform moles. // *Hum Reprod* 2015; 30: P.789-99; PMID: 25740878; <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev027>
69. França ACG, Uberti EMH, Muller KP, Cardoso RB, Giger F, El Beitune P, Braga A. Emotional and Clinical Aspects Observed in Women with Gestational Trophoblastic Disease: A Multidisciplinary Action. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022 Feb 9. English. doi: 10.1055/s-0042-1742681. Epub ahead of print. PMID: 35139569.
70. Freitas F, Braga A, Viggiano M, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: A retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020;158(02):452–459. Doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.704
71. Friedli M, Guipponi M, Bertrand S, et al. Identification of a novel member of the CLIC family, CLIC6, mapping to 21q22.12. *Gene*. 2003;320:31Y40
72. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. // *Curr Oncol Rep* 2014; 16:408; PMID:25318458; <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-014-0408-y>
73. Gillett S, Singh K, Ireson J, et al. Evolution of a teenage and young adult service, in Sheffield, U.K., for patients with gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med*. 2016;61(5-6):235–237

74. Gockley AA, Joseph NT, Melamed A, *et al.* Effect of race/ethnicity on clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia in patients with complete and partial molar pregnancy at a tertiary care referral center. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:334.e1–334.e6
75. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, *et al.* The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016;140:470–3
76. Gupta M, Vang R, Yemelyanova AV, *et al.* Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis for both recently trained and experienced gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: P. 1747–1760.
77. Hanna R.K., Soper J.T. The role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Oncologist* 2010;15(6): P. 593–600.
78. Harvey, R. A., Mitchell, H. D., Stenman, U. H., Blankenstein, M. A., Nustad, K., Stieber, P., Stewart, W., Savage, P. M., Seckl, M. J. & Braunstein, G. D. 2010. Differences in total human chorionic gonadotropin immunoassay analytical specificity and ability to measure human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease and germ cell tumors. *J Reprod Med*, 55, 285-95
79. Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H. *et al.* Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(2):P. 572–7
80. Hayashi K, Bracken MB, Freeman DH, Jr., Hellenbrand K. Hydatidiform mole in the United States (1970-1977): a statistical and theoretical analysis. *Am J Epidemiol.* 1982;115(1):67-77

81. Hemida R, HC van Doorn. Avoid making a mountain out of an invasive hydatidiform mole: do a pregnancy test! *The Lancet* 2019; 394 (10194), e2.
82. Hoffner L, Parks WT, Swerdlow SH, et al. Simultaneous detection of imprinted gene expression (p57(KIP2)) and molecular cytogenetics (FISH) in the evaluation of molar pregnancies. // *J Reprod Med* -2010;55: P. 219–228.
83. Horowitz NS, Wenzel LB. Psychosocial consequences of gestational trophoblastic disease [Internet]. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, editors. *Gestational trophoblastic disease*. 4th ed. London: International Society for the Study of Trophoblastic Disease; 2015 [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://isstd.-org/uploadedfiles/chapter-23-psychological.pdf> <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2022.04.008>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667164622000318>)
84. Hui P, Buza N, Murphy KM, *et al.* Hydatidiform moles: genetic basis and precision diagnosis. *Annu Rev Pathol* 2017; **12**:449–85.
85. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*. 2013; 129 (1): 58-62.
86. Jean-Jacques Candelier. The hydatidiform mole. *Cell adhesion & migration*. 2016; 10 (1–2): 226–235.
87. Joneborg U, Folkvaljon Y, Papadogiannakis N, *et al.* Temporal trends in incidence and outcome of hydatidiform mole: a retrospective cohort study. *Acta Oncol* 2018; **57**:1094–9
88. Kar A, Mishra C, Biswal P, Kar T, Panda S, Naik S. Differential expression of cyclin E, p63, and Ki-67 in gestational trophoblastic disease and its role in diagnosis and management: A prospective case-control study. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019 Jan-Mar; **62**(1):54-60. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_82_18. PMID: 30706860
89. Khan, F., Everard, J., Ahmed, S., Coleman, R. E., Aitken, M. & Hancock, B. W. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-

- dose methotrexate: efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer*. 2003; 89:2197-201
90. Kim KR, Sung CO, Kwon TJ, Lee J, Robboy SJ. Defective pericyte recruitment of villous stromal vessels as the possible etiologic cause of hydropic change in complete hydatidiform mole. // *PLoS One* 2015; 10:e0122266; PMID: 25849742; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122266>
91. Kliemann A, Böing E, Crepaldi MA. Fatores de risco para ansiedade e depressão na gestação: revisão sistemática de artigos empíricos. *Mudanças*. 2017;25(02):69–76. Doi: 10.15603/2176-1019/mud.v25n2p69-76
92. Kubelka-Sabit KB, Prodanova I, Jasar D, Bozinovski G, Filipovski V, Drakulevski S, Plaseska-Karanfilska D. Molecular and Immunohistochemical Characteristics of Complete Hydatidiform Moles. // *Balkan J. Med. Genet.* -2017- Jun 30; 20(1). P. 27-34.
93. Landolsi H, Rittore C, Philibert L, et al. Screening for NLRP7 mutation in familial and sporadic recurrent hydatidiform moles: report of two Tunisian families. // *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30(4): P. 348–353
94. Launikonytė, Gabrielė, Korsakaitė, Klaudija y Bužinskienė Diana. Trofoblastinė liga: mokslinės literatūros apžvalga. *Lietuvos chirurgija*. 2022; 21(2):92-104.[fecha de Consulta 28 de Abril de 2024]. ISSN: 1392-0995. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=694273686001>
95. Leighton PC. Trophoblastic disease in Uganda. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;117(3):341-344. doi:10.1016/0002-9378(73)90035-5
96. Lima LL, Parente RC, Maestá I, Amim Junior J, de Rezende Filho JF, Montenegro CA, Braga A. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. // *Radiol Bras*. 2016 Jul-Aug; 49(4): P. 241-250.
97. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and

- management of hydatidiform mole. //Am J Obstet Gynecol 2010; 203:531-9; PMID:20728069; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.073>
98. Lybol C., Thomas C.M., Blanken E.A. et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. //Eur J Cancer 2013;49(4):P. 860–7
99. Madi J.M., Braga A., Paganella M.P., Litvin IE, Wendland EM. Accuracy of p57KIP2 compared with genotyping to diagnose complete hydatidiform mole: a systematic review and meta-analysis // An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018 – 125. P. 1226–1233.
100. Mamatova M. Early predictors of gestational trophoblastic neoplasia. Academic leadership. ISSN 1533-7812 Vol: 21 Issue 3. P. 91-98.
101. Mamatova M. R., Zakhirova N. N. Improvement of methods for early diagnosis and prediction of gestational trophoblastic disease. New Day in Medicine. – 2022. – No. 8(46). – P. 28-33.
102. Mangili, G., Lorusso, D., Brown, J., Pfisterer, J., Massuger, L., Vaughan, M., Ngan, H. Y., Golfier, F., Sekharan, P. K., Charry, R. C., Poveda, A., Kim, J. W., Xiang, Y., Berkowitz, R. & Seckl, M. J. 2014. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24 (9 Suppl 3): 109-16
103. Márquez-Monter H, De la Vega GA, Ridaura C, Robles M. Gestational choriocarcinoma in the General Hospital of Mexico. Analysis of forty cases. Cancer. 1968;22(1):91-8
104. Marwa Khashaba, Mohammad Arafa, Eman Elsalkh, Reda Hemida, Wagiha Kandil. Morphological Features and Immunohistochemical Expression of p57Kip2 in Early Molar Pregnancies and Their Relations to the Progression to Persistent Trophoblastic Disease. Journal of Pathology

- and Translational Medicine 2017; 51(4): 381-387. Published online: June 12, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2017.04.28>
105. Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(1):7-10.
 106. Mayun AA, Rafindadi AH, Shehu MS. Choriocarcinoma in northwestern Nigeria: a histopathological review. *Niger Postgrad Med J.* 2012;19(4):215-218.
 107. Mahendra, I. N. B., Brahmantara, B. N., & Setiawan, W. A. (2022). A Review of Current Management of Gestational Trophoblastic Disease. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 4(5), 7–10. <https://doi.org/10.24018/ejmed.2022.4.5.1403>
 108. Messaed C, Chebaro W, Roberto RB, et al. NLRP7 in the spectrum of reproductive wastage: rare non-synonymous variants confer genetic susceptibility to recurrent reproductive wastage. // *J Med Genet.* 2011;48(8): P. 540–548.
 109. Moodley M, Tunkyi K, Moodley J. Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A South African experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):234-239
 110. Mourali M, Fkih C, Essoussi-Chikhaoui J, Ben Haj Hassine A, Binous N, Ben Zineb N, et al. Gestational trophoblastic disease in Tunisia. *Tunis Med.* 2008;86(7):665-669
 111. Mwajuma B Mdoe, Amos R Mwakigonja, Ipyana Mwampagatwa, Gestational trophoblastic disease and associated factors among women experiencing first trimester pregnancy loss at a regional referral hospital in central Tanzania: a cross-sectional study, *International Health*, 2022;, ihac015, <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihac015>
 112. Natalie Banet, Cheryl DeScipio, Kathleen M Murphy, Katie Beierl, Emily Adams, Russell Vang and Brigitte M Ronnett. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57

- immunohistochemistry and molecular genotyping.// *Modern Pathology* (2014) 27, P. 238–254.
113. Neha Sharma, Richa Kundal, Vikrant Kaushal, Immunobiology of gestational trophoblastic disease and role of immunotherapy in its treatment, *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*, 2022, ISSN 2667-1646,
 114. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):79–85. Doi: 10.1002/ijgo.12615
 115. Nguyen NMP , Ge Z-J , Reddy R , *et al*. Causative mutations and mechanism of androgenetic hydatidiform moles. *Am J Hum Genet* 2018;103:740–51
 116. Niimi, K., Yamamoto, E., Nishino, K., Fujiwara, S., Ino, K. & Kikkawa, F. 2017. Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecologic Oncology Reports*, 21, 98-100.
 117. Paulina Banach, Paweł Dereziński, Eliza Matuszewska, Jan Matysiak, Hubert Bochyński, Zenon J. Kokot and Ewa Nowak-Markwitz. MALDI-TOF-MS Analysis in the Identification of Proteomic Patterns of Gestational Trophoblastic Disease. // *Metabolites* 2019, 9, 30. P. 345-350.
 118. Pires L.V., Uberti E.M., Fajardo Mdo C. et al. Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: importance of receiving treatment in reference centers. *J Reprod Med* 2012; 57(7–8): P. 359–68.
 119. Qian J, Cheng Q, Murdoch S, Xu C, Jin F, Chebaro W, Zhang X, Gao H, Zhu Y, Slim R, Xie X. The genetics of recurrent hydatidiform moles in China: correlations between NLRP7 mutations, molar genotypes and reproductive outcomes. *Mol Hum Reprod*. 2011 Oct;17(10):612-9. doi: 10.1093/molehr/gar027. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21507883.
 120. Rolon PA, Hochsztajn B, Llamosas F. Epidemiology of complete hydatidiform mole in Paraguay. *J Reprod Med*. 1990 Jan;35(1):15-8. PMID: 2299606.

121. Sasotya RS, Kustiandi A, Hidayat YM, Effendi JS, Permadi W, Harsono AB, Mulyantari AI, Hernowo BS. Vitamin D receptor expression in hydatidiform mole and gestational trophoblastic neoplasia: A cross-sectional study. *J Taibah Univ Med Sci.* 2023 Oct 7;19(1):184-189. doi: 10.1016/j.jtumed.2023.09.006. PMID: 38047239; PMCID: PMC10692753.
122. Savage P, Williams J, Wong S-L, *et al.* The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000-2009. *J Reprod Med* 2010;55:341-5
123. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, *et al.* The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:406-11
124. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010; 376 (9742): 717-29.
125. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. *et al.* Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines. // *Ann. Oncol.* – 2013. – V. 24 (Suppl 6). – P. vi39-vi50
126. Shaaban A.M., Rezvani M., Haroun R.R. *et al.* Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics.* 2017; 37 (2): P. 681-700
127. Shanks RA, Larocca MC, Berryman M, *et al.* AKAP350 at the Golgi apparatus. II. Association of AKAP350 with a novel chloride intracellular channel (CLIC) family member. *J Biol Chem.* 2002;277:40973Y40980
128. Shanmugaratnam K, Muir CS, Tow SH, Cheng WC, Christine B, Pedersen E. Rates per 100,000 births and incidence of choriocarcinoma and malignant mole in Singapore Chinese and Malays. Comparison with Connecticut, Norway and Sweden. *Int J Cancer.* 1971;8(1):165-75
129. Sharami SRY, Saffarieh E. A review on management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(3): 1287-1295.

130. Shi YF, Li JQ, Zheng W, Chen XJ, Qiao YH, Hao M, et al. Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(2):768.
131. Shi, Z.H.; Zhao, C.; Wu, H.; Wang, W.; Liu, X.M. CLIC1 protein: A candidate prognostic biomarker for malignant-transformed hydatidiform moles. // *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011, 21, P. 153–160.
132. Slim R, Wallace EP. NLRP7 and the genetics of hydatidiform moles: recent advances and new challenges. // *Front Immunol* 2013; 4:242; PMID:23970884; <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00242>
133. Soper JT. Gestational Trophoblastic Disease: Current Evaluation and Management. *Obstet Gynecol* 2021; 137(2): 355–370. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004240.
134. Soares RR, Maestá I, Colón J, Braga A, Salazar A, Charry RC, Sun SY, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete molar pregnancy in adolescents from North and South America: Clinical presentation and risk of gestational trophoblastic neoplasia. // *Gynecol. Oncol.* 2016 Sep;142(3): P. 496-500.
135. Stevens F.T., Katzorke N., Tempfer C., Kreimer U., Bizjak G.I., Fleisch M.C., Fehm T.N. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015, 75, P.1043–1050.
136. Suh KS, Mutoh M, Gerdes M, et al. Antisense suppression of the chloride intracellular channel family induces apoptosis, enhances tumor necrosis factor Y-induced apoptosis, and inhibits tumor growth. *Cancer Res.* 2005;65:562Y571
137. Ting Zhong, Xingxing Xie, Teng Zong, Xiaochun Yu, Yan Ling and Haibin Kuang. Lectin histochemical analysis of uterine natural killer cells in normal, hydatidiform molar and invasive molar pregnancy. *Oncology Letters*-2018-16. P. 6458-6464.
138. Turgut EN, Celik E, Celik S, Arikan DC, Altuntas H, Leblebici C, Purisa S and Dansuk R. Could serum β -hCG levels and gestational age be

the indicative factors for the prediction of the degree of trophoblastic invasion into tubal wall in unruptured ampullary pregnancies? //Arch Gynecol Obstet -2013-287: P.323-328.

139. Yuk JS, Baek JC, Park JE, Jo HC, Park JK, Cho IA. Incidence of gestational trophoblastic disease in South Korea: a longitudinal, population-based study. PeerJ. 2019;7:e6490;
140. Zakaria A, Hemida R, Elrefaie W, Refaie E. Incidence and outcome of gestational trophoblastic disease in lower Egypt. Afr Health Sci. 2020;20(1):73-82
141. Zhang, W., Liu, B., Wu, J. & Sun, B. Hemoptysis as primary manifestation in three women with choriocarcinoma with pulmonary metastasis: a case series. Journal of Medical Case Reports. 2017;11:110.
142. Zhong T, Xie X, Zong T, Yu X, Ling Y, Kuang H. Lectin histochemical analysis of uterine natural killer cells in normal, hydatidiform molar and invasive molar pregnancy. Oncol Lett. 2018 Nov;16(5):6458-6464. doi: 10.3892/ol.2018.9465. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30405783; PMCID: PMC6202520