

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский
центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
от «27» августа 2015 года
Протокол №7

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛИИ ЗАЧАТИЯ ПЛОДА

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Аномалия зачатия плода

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

О01 Пузырный занос
О01.0 Пузырный занос классический
О01.1 Пузырный занос частичный и неполный
О01.9 Пузырный занос неуточненный

4. Сокращения используемые в протоколе:

АД – артериальное давление
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ПЗ – пузырный занос
ТН – трофобластическая неоплазма
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХГЧ – хорионический гонадотропин
ЭКГ – электрокардиография

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: беременные женщины.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, акушеры-гинекологи, онкогинекологи, врачи скорой неотложной медицинской помощи, фельдшеры.

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций [1].

Таблица №1 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. Определение:

Пузырный занос относится к трофобластической болезни, является ее доброкачественным вариантом. Для пузырного заноса характерно пролиферация синцитио- и цитотрофобlasta, ослизнение и исчезновение сосудов стромы. При полном пузырном заносе подобные изменения захватывают все плодное яйцо, элементы эмбриона отсутствуют. При частичном ПЗ изменения трофобlasta носят очаговый характер, могут сохраняться элементы эмбриона/плода[2, 3].

Частота молярной беременности примерно 3:1000 и 1:1000 [4].

Пузырный занос в 1,3 раза чаще наблюдается у подростков и в 10 раз чаще у женщин старше 40 лет

9. Классификация:

Клиническая классификация[4]:

- пузырный занос классический (полный);
- пузырный занос частичный и неполный.

Классификация ВОЗ трофобластических заболеваний[4]:

- предраковые: частичная и полная молярная беременность;
- злокачественные: инвазивная молярная беременность, хориокарцинома.

Гистологическая классификация [5,6]:

- полный пузирный занос;
- частичный пузирный занос;
- инвазивный пузирный занос;
- хориокарцинома;
- трофобластическая опухоль плацентарного ложа;
- эпителиоидноклеточная трофобластическая опухоль.

Примечание: инвазивный пузирный занос, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидноклеточная опухоль относятся к трофобластической неоплазии (TH).

10. Показания для госпитализации больных:

Показания для экстренной госпитализации:

- кровотечение из половых путей.

Показания для плановой госпитализации:

- беременные женщины спузирным заносом по данным УЗИ без кровотечения.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном звене:

- сбор жалоб и анамнез;
- физикальное исследование;
- осмотр на зеркалах и вагинальный осмотр;
- определение концентрации β -ХГЧ в сыворотке крови (УД – А) [6];
- УЗИ малого таза(УД -С)[9].

11.2 Дополнительные диагностические мероприятия на амбулаторном уровне

- УЗИ органов брюшной полости (при подозрении на хориокарциному);
- рентгенография легких (при подозрении на хориокарциному)[7].

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- определение концентрации β - ХГЧ в сыворотке крови (УД – А) [7];
- УЗИ малого таза(УД -С)[9];
- гистологическое исследование биологического материала.

Минимальный перечень обследования, проводимые для подготовки оперативному лечению при экстренной госпитализации (повтор минимальной

обследования проводятся в случае, если дата исследований превысила более 14 суток при направлении пациента на плановую госпитализацию):

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма (ПТИ, фибриноген, МНО, АЧТВ);
- биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, АлАТ, АсАТ, креатинин, остаточный азот, мочевина, сахар);
- реакция Вассермана в сыворотке крови;
- определение HBsAg в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение суммарных антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение группы крови по системе АВО;
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- цветовое доплеровское картирование органов малого таза (для определения уровня инвазии);
- в случаях аномальной плаценты (подозрение на мезенхимальную гиперплазию плаценты) рекомендуется пренатальное тестирование на кариотип плода(УД-С) [9];
- УЗИ органов брюшной полости (при подозрении на хориокарциному)[9];
- рентгенография легких (при подозрении на хориокарциному) [7]

11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб и анамнез;
- оценка состояния больной (АД, пульс, частота дыхания).

12. Диагностические критерии:

12.1. Жалобы и анамнез [5,6,7]:

Жалобы:

- влагалищные кровянистые выделения (90%);
- отхождение элементов пузырного заноса (редко);
- боли внизу живота (35%).

Анамнез:

- задержка менструации;
- после 18-20 недель отсутствие шевеления плода (при полном ПЗ).

12.2 Физикальное обследование:

- величина матки превышает срок беременности при бимануальном исследовании в ранних сроках и при определении высоты стояния дна матки в поздние сроки беременности(УД - GPP) [9];

- увеличение размеров яичников, плотной консистенции при бимануальном исследовании;
- части плода не определяются (во второй половине беременности);
- не выслушивается сердцебиение плода;
- размягченная консистенция матки (чрезмерная своеобразной тестоватостью);
- кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности и длительности (УД - GPP) [9], может быть отхождение пузырьков в форме винограда.

12.3 Лабораторные обследования:

- определение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови – экскреция ХГЧ достигает максимальных значений между 40 - 80 днем беременности, причем пик экскреции колеблется между 100 000-500 000 ЕД/сут. Во II триместре экскреция ХГЧ снижается до 5000- 1000 ЕД/сут(если экскреция ХГЧ к определенному периоду не снижается, то это является основанием, чтобы заподозрить ПЗ, УД-Д)[7];
- гистологическое исследование биоматериала – обнаруживаются пролиферация эпителии ворсин, отек ворсин и промежуточного вещества, из за отека клеточные элементы смещаются к периферии, кровеносные сосуды часто не просматриваются[9].

12.4 Инструментальные исследования:

УЗИ малого таза: при полном ПЗ визуализируются увеличения матки, отсутствие эмбриона, наличие в полости матки гомогенной мелкокистозной ткани. У половины пациентов обнаруживаются двусторонние лютенизовые кисты яичников. При неполном ПЗ может определяться эмбрион (часто с признаками отставания в развитии) и очаговый отек ворсин хориона[7].

12.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация онкогинеколога – при подозрении на ТН (уровень ХГЧ более 20 ООО МЕ/л в течение 4—8 недель после удаления ПЗ, наличие гистологических злокачественных изменений в биологическом материале) [4];
- консультация онколога – при подозрении на метастазы в органах;
- консультация терапевта – при подготовке к оперативному лечению пациента;
- консультация анестезиолога-реаниматолога при подготовке к оперативному лечению.

12.6 Дифференциальный диагноз

Таблица – 2 . Дифференциальная диагностика пузырного заноса.

Симптомы	Нозологическая форма			
	Непузирный занос	Пузирный занос	Угроза прерывания беременности	Физиологическая беременность

Задержка менструации	+	+	+	+
Кровянистые выделения из влагалища	+/-	+/-, иногда с элементами ПЗ, напоминающих плод винограда	+/-	-
Болевой симптом (тянущие/схваткообразные боли внизу живота)	+/-	редко	+	-
ХГЧ в сыворотке крови*	ниже предполагаемого срока беременности	превышает нормативные показатели в 5-10 раз	редко ниже нормы	соответствует сроку беременности
Бимануальное обследование	размеры матки меньше срока гестации	размеры матки обычно превышают срок гестации, консистенция матки мягкая, двусторонние кисты яичников, легко рвущиеся,	размеры матки соответствуют сроку беременности	размеры матки соответствуют сроку беременности
Признаки раннего токсикоза и преэклампсии	Отсутствуют	более выраженные признаки раннего токсикоза, раннее начало преэклампсии	+/-	+/-
УЗИ	плод не визуализирует -ся	отсутствие эмбриона/плода (при полном ПЗ), множество гомогенной мелкокистозной ткани, в 50% двусторонние лютенизовые кисты	плод соответствует сроку беременности, утолщение	плод соответствует сроку беременности

Примечание *максимальное повышение ХГЧ в сыворотке крови при физиологической беременности в 9- 10 недели беременности (не выше 150000 мЕд/мл), затем концентрация его снижается.

13. Цели лечения: хирургическое удаление пузырного заноса из полости матки.

14. Тактика лечения:

- хирургическое удаление ПЗ;
- после удаления ПЗ (опорожнения полости матки) введение окситоцина 10ЕД на 1000,0 растворе натри хлорид со скоростью 60 капель в минуту;
- определение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови до получения нормативных результатов(анализ повторяется в неделю один раз).

14.1. Немедикаментозное лечение:

Режим – I, II, III.

Диета – стол №15.

14.2 Медикаментозное лечение:

Утеротонические препараты:

- окситоцин 10 ЕД на 1000,0 растворе натри хлорид со скоростью 60 капель в минуту после опорожнения полости матки.

Антибактериальная терапия: смотреть КП «Осложнения, вызванные абортом, внематочной и молярной беременностью» протокол №10 от 4 июля 2014 г.

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- раствор натрия хлорида 0,9% 400 мл внутривенное капельное вливание при сильном маточном кровотечении.

14.3. Другие виды лечения: нет.

14.4 Хирургическое вмешательство:

14.3.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- **вакуум-эвакуация ПЗ с полости матки** является методом выбора для эвакуации молярной беременности(УД-А) [4,6,7].
- **ручная аспирация ПЗ с полости матки** более безопаснее и сопровождается меньшей кровопотерей (УД-А)[4,6,7].
- **выскабливанием ПЗ с полости матки с металлической кюреткой** высок риск перфорации стенки матки. Необходимо подготовить 3 шприца-эвакуатора для быстрого удаления содержимого полости матки (УД III- С)[9].

Примечание:

- *повторный кюретаж проводится при ХГЧ более 5000 ЕД, при наличии метастазов повторный кюретаж не рекомендуется (УД - D) [4].*
- *после эвакуации ПЗ у 2–3% пациенток может быть трофобластическая эмболизация с развитием клиники острых дыхательных расстройств (кашель, тахипноэ, цианоз), чаще развивается спустя 4 ч от эвакуации ПЗ.*
- *при чрезмерном кровотечении эвакуация должна быть ускорена и необходимость вливания окситоцина сопоставляется с риском эмболизации[4].*

14.5 Профилактические мероприятия:

При частичной молярной беременности, после эвакуации ПЗ из полости матки, для беременных женщин с резус-отрицательным фактором крови при отсутствии титра антител рекомендуется в течении 72 часов иммунизация иммуноглобулином анти-резус(УД - D)[4].

14.6.Дальнейшее ведение

- еженедельное исследование сывороточного уровня ХГЧ до получения 3-х последовательных отрицательных результатов, затем каждые 8 недель в течение года (УД –В)[4].
- УЗИ органов малого таза – после эвакуации ПЗ через 2 недели, далее – ежемесячно до нормализации уровня ХГ;
- обязательное ведение пациенткой менограммы не менее 3 лет после ПЗ;
- после опорожнения ПЗ рекомендуется барьерный метод контрацепции до нормативных значений ХГЧ [7];
- после нормализации значений ХГЧ гормональная контрацепция является методом выбора у большинства пациентов(УД–С)[4];
- применение ВМС не рекомендован ввиду риска перфорации матки [7];
- после снятия с диспансерного наблюдения продолжить регулярное посещение гинеколога (2 раза в год).

15. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация уровня ХГЧ в сыворотке крови;
- отсутствие патологических изменений органов малого таза по данным УЗИ и бимануального исследования.

II. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Рыжкова Светлана Николаевна–доктор медицинских наук, руководитель кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного и дополнительного образования РГП на ПХВ «ЗКГМУ им. М. Оспанова», врач высшей категории.
- 2) Сейдуллаева Лайла Алтынбековна–кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии интернатуры АО «МУА», врач высшей категории
- 3) Гурцкая Гульнара Марсовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей фармакологии АО «Медицинский университет Астаны», клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты: Калиева Лира Кабасовна– доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиарова».

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Can Med Assoc J 2003;169(3):207-8.
- 2) Айламазян Э.К.. Гинекология, С-Пб, СпецЛит, 2008 , С. 296-301.
- 3) Онкология: Национальное руководство /под ред. Чиссов В.И., Давыдова М.И. 2013.-1072.
- 4) WOMEN AND NEWBORN HEALTH SERVICE . CLINICAL GUIDELINES GYNAECOLOGY ABNORMALITIES OF EARLY PREGNANCY. REFERENCES (STANDARDS) 1.Charing Cross Hospital Trophoblast Disease Service: Info for Clinicians.
- 5) Avail at <http://www.hmole-chorio.org.uk/index.html>.
- 6) Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни. Практическая онкология. Т.9. №3-2008. С.160-170.
- 7) Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG). Руководство. Диагностика и лечение гестационного трофобластического заболевания. Вашингтон (округ Колумбия); 2004 13 июня с. (ACOG Бюллетень практика, нет 53).. [49 ссылки].
- 8) Alessandro Cavaliere, Santina Ermito, Angela Dinatale, Rosa PedataManagement of molar pregnancy /Journal of Prenatal Medicine 2009; 3 (1): 15-17.
- 9) THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL TROPHOBlastic DISEASE. - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists .Green-top Guideline No. 38 February 2010.
- 10) ИВБР; Руководство ВОЗ «Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов»; Женева; 2000.