

О ХОРИОНЭПИТЕЛИОМЕ.

Проф. А. П. Николаев (Сталино—Днбасс).

Хорионэпителиома, представляя собою новообразование чрезвычайной злокачественности, встречается, к счастью, не слишком часто. Наиболее частым и обычным этиологическим моментом возникновения хорионэпителиомы является заболевание женщины в течение предшествовавшей беременности пузырным заносом, причем не более, чем в 5% случаев пузырного заноса развивается в последующем хорионэпителиома. Пузырный же занос, по данным Михайлова, Чапина, Виридарского и Якобсона, встречается один раз на $3\frac{1}{2}$ тысячи родов; правда, данные Кремера совершенно иные: у него частота пузырного заноса 1:250. Мы видели пузырный занос не менее 10—12 раз на 6 тысяч родов.

Так или иначе, лишь в 5% этих не слишком частых случаев пузырного заноса можно ожидать возникновения хорионэпителиомы. Новак считает, что случаи перехода пузырного заноса в хорионэпителиому еще более редки, чем это следует из литературных данных.

В литературе Винеберг до 1917 г. собрал 533 случая хорионэпителиомы, в 1929 г. Невинни насчитывает уже более 1000 описанных случаев.

Несмотря, однако, на добросовестное опубликование почти всех наблюдавшихся случаев, сущность хорионэпителиомы остается и до сих пор неясной, как неясным до самого последнего времени оставалось происхождение одного из интереснейших явлений, почти как правило, сопровождающих пузырный занос и хорионэпителиому—кистозного перерождения яичников, достигающих нередко величины громадных кист. В настоящее время вопрос об этих кистах яичников в основном можно считать разрешенным, сама же хорионэпителиома попрежнему представляется в значительной мере загадочным новообразованием.

Поэтому каждый изученный и описанный случай этого заболевания следует считать ценным, ибо лишь путем накопления фактов мы можем надеяться пролить свет на природу хорионэпителиомы.

Исходя из этих соображений, я и позволяю себе опубликовать наблюдавшиеся и оперированные мною случаи хорионэпителиомы, тем более, что они представляют некоторые интересные особенности.

Б-ная С-к Е., 21 года, повторнобеременная, поступила в клинику 30/III 31 г. по поводу небольшого кровотечения, головных болей и болей внизу живота и в пояснице. Считает себя больной с 18/III. Первые месячные на 16 году,

тип $\frac{3-4}{4}$ без болей; времени последних месячных не помнит. Считает себя беременной месяца $4\frac{1}{2}$; движений плода не ощущала. Беременность протекала хорошо. Рвот, тошнот не отмечает. Рожала дважды, нормально; последний раз 2 года назад. Вскоре после вторых родов был, повидимому, спонтанный выкидыш (кровотечение) на 2-м мес. Из общих заболеваний перенесла сыпной тиф.

При поступлении t° 36,4, пульс 120, больная очень бледна. Живот неболезненный, мягкий; на 1 см ниже пупка прощупывается дно матки, матка очень мягка. Сердцебиение плода нигде не выслушивается. Из вагины в большом количестве выделяется кровь. Со стороны легких отклонений от нормы не найдено. Сердце: левая граница несколько расширена, значительная акцентуация II тона на *v. mitralis*. Печень и селезенка не выдаются. Исследование крови: гемоглобина 55%, эритроцитов 4500000, лейкоцитов 8200, эозинофилов 1, палочковидных 2, сегмент. 72,5, лимфоцит. 19,5, моноцит. 5%.

В последующие дни несколько раз появлялись крови в умеренном количестве. 4/IV—обильное кровотечение; на вате, подложенной для контроля ввиду подозрения на пузырьный занос, замечены пузырьки. Небольшие схваткообразные боли.

При вагинальном исслед.: матка увеличена как на 6 мес. беременности, очень мягка, неболезненна, наружный зев раскрыт и пропускает два пальца. Придатки не определяются. Во время исследования—значительное выделение крови с отхождением пузырьков. Под общим наркозом 21/IV произведено ручное удаление заноса. Получена громадная масса пузырей, без всяких элементов плаценты, заполнившая $\frac{3}{4}$ таза; кровотечение незначительно. Полость матки весьма осторожно обойдена тулой петлей и смазана *t-ga iod*.

С третьего дня после удаления пузырьного заноса, т. е. с 6/IV замечено появление и ежедневное быстрое увеличение двух опухолей у углов матки. Сама матка сократилась, но остается на 2 п.п. выше лобка. Небольшие кровянисто-серозные выделения. Пульс 118—130. T° —в границах нормы. РОЭ—16 мин. (по Линценмейеру). К 16/IV матка остается на 2—3 п.п. выше лобка, опухоли яичников достигают величины крупного кулака каждая, правая несколько больше левой, доходят до уровня пупка, неболезненны, неправильной сферической формы, подвижны.

Ввиду недостаточного сокращения матки, роста опухолей, наличия кровянисто-серозных выделений и неуклоняющегося общего состояния б-ой (резкая анемия, частый пульс при нормальной t°) произведено *abrasio exteriora*, которую удалось сделать большой кюреткой, без предварительного расширения. Полученный необильный соскоб исследован патолого-анатомом, давшим заключение: „*endometritis post abortum*; подозрения на хорионэпителиому нет.

Между тем рост опухолей продолжается; матка увеличена соответственно 3-месячной беременности, чувствительна при пальпации; серозно-кровянистые выделения с запахом. Прогрессирующая анемия: 18/IV гемоглобина 45%, эритроцитов 3300000, лейкоцитов 13400, РОЭ 14 минут. Моча отклонений от нормы не представляет. Принимая во внимание совокупность данных клинического и лабораторного наблюдения и исследования, заставляющих упорно думать о наличии злокачественного новообразования (хорионэпителиомы), несмотря на отрицательные данные пробного выскабливания, решено произвести операцию тотальной экстирпации матки вместе с придатками, каковая операция и выполнена нами 23/IV под общим эфирным наркозом.

Полученный препарат представляет собою матку, увеличенную соответственно 2 $\frac{1}{2}$ —3 мес. беременности, багрово-красного цвета с синюшным оттенком в области правого угла, где консистенция матки значительно мягче всего остального тела. От обоих углов на ножках, образуемых утолщенными трубами и несколько инфильтрованными маточно-яичниковыми связками, отходят две опухоли, каждая величиной в большой мужской кулак, представляющие собой громадные кистозно-перерожденные яичники с многочисленными чрезвычайно тонкостенными полостями, наполненными прозрачной, просвечивающей сквозь стенки жидкостью.

Гисто-патологическое исследование (д-р Т. С. Шведкова): слизистая на всем протяжении среза (срез через стенку матки в правом углу ее) отсутствует; сохранились только остатки ее в виде спонгиозного слоя. Между мышечными волокнами, проникая на большую глубину, располагаются пласты клеточных элементов. Центральные участки этих клеточных разрастаний по большей части некротизированы, и только на периферии сохранились отдельные группы клеток. Среди них можно различить два рода клеточных элементов, причем преобладающими являются клетки со светлой протоп-

лазмой и круглым с нежной хроматиновой сеткой ядром. Они образуют скопления тесно прилегающих друг к другу клеток или в виде одиночных элементов инфильтрируют мышечную ткань. Среди описанных клеток располагаются беспорядочно перемешанные с ними то узкие, то широкие, то проплазматические балки с вкрапленными в них интенсивно окрашенными ядрами всевозможной формы и величины, а также гиганты с крупными гиперхроматическими ядрами причудливой формы. В отдельных местах описанные клеточные элементы располагаются вокруг сосудов, инфильтрируя их стенку. Мышечная ткань отечна. Диагноз: «хорионэпителиома. Изменения яичников вполне типичны для *degeneratio polycystica luteinans*».

Послеоперационный период протекал гладко, с однократным повышением t° до 38° на 3-й день после операции. Заживление раны первичным натяжением. Общее состояние и самочувствие 6-ой стало заметно улучшаться. Пульс снизился до 102—96 ударов в 1'. Кровь 4/V: Hb—42%, эритроцитов 3800000, лейкоцитов 4200; эозинофилов 7%, палочкоядерн. 4, сегментиров. 41, моноцитов 38, моноцит 10. 5/V, т. е. на 12-й день после операции чрезвешения больная выписалась в хорошем состоянии. Предложено являться для контроля каждый месяц. Позднейшие наблюдения: больная хорошо поправилась, окрепла, пополнила. Чувствует себя хорошо.

Случай 2. Б-ая М., 27 лет. Поступила в клинику 11/1 1933 г. Рожала 1 раз. Искусственных абортов 2, последний 5 мес. назад. За 1½ мес. до поступления—*abrasio* по поводу сильного маточного кровотечения. С этого времени—непрекращающееся, то более, то менее значительное выделение крови, в связи с чем 1/X 1933 г. произведено *abrasio exolocatoria* в виду подозрения на хорионэпителиому. Патолого-гистологическое исследование: в соскобе слизистой матки обнаружены элементы хориона с эпителием Лангханса и синцитиональные клетки. Наряду с этим в остатках слизистой и подслизистой имеются децидуальные клетки. Элементов злокачественного новообразования хориона не обнаружено. Местами встречаются очаги воспалительного инфильтрата (проф. В. В. Лауэр). 10/X 1933 во время гинекологического исследования в поликлинике—инсульт. Направлена в больницу, куда поступила только 11/X утром. При поступлении—все признаки значительного внутрибрюшного кровотечения. Немедленно—чревосечение под хлороформным наркозом. По вскрытии брюшной полости, наполненной массой темной жидкой крови и сгустками, осмотрена матка: она соответствует по величине 6 неделям беременности; в правом углу ее—опухоль величиною в сливу, рыхлая, темно-красного цвета; стенка матки в этом месте проросла опухолью, и матка полностью перфорирована ею. Придатки совершенно нормальны. Тотальная экстирпация матки без придатков. Рана зашита наглухо.

Послеоперационное течение лихорадочное, с явлениями перитонизма, державшимися до 12-го дня. Частичное нагноение в брюшностеночной ране, не проникающее глубже апоневроза. На 10-й день после операции обнаружались явления реактивного психоза с резким возбуждением и характером резко выраженного маниакального состояния и страха. На 17-й день после операции, при наличии хорошего вторичного заживления брюшной раны и отсутствии брюшинных явлений, б-ая переведена согласно заключению психоневролога в психиатрическую больницу, где через две недели умерла при явлениях прогрессирующего психоза. Аутопсия произведена не была.

Описание препарата матки (проф. В. В. Лауэр). Матка немного увеличена, полость ее заметно расширена. Снаружи под левой фаллопиевой трубой и над нею заметно прорастание серозного покрова новообразованием; место это слегка выпячивается. Со стороны полости, в левом углу ее выступает величиною с грецкий орех ткань новообразования темно-красного цвета с неровной поверхностью. При фронтальном разрезе видно, что новообразование инфильтрировало миометр, резко ограничено, с множественными кровоизлияниями. Фаллопиева труба в процесс не вовлечена.

Микроскопически: в кусочках, взятых из матки, наблюдаются среди красных и белых сгустков крови обширные очаги скопления синцитиальных, причудливых образований вперемешку с клетками Лангханса. Местами последние образуют большие тяжи, окаймленные синцитием. Миометр в разрыхленном и отежном состоянии; во многих местах заметно проникновение

синцития в измененные межклеточные пространства, причем синцитий выполняет также просветы многих капилляров. Часть сосудов тромбозирована с наличием в тромбах синцития и клеток Лангханса. Стенки некоторых крупных венозных сосудов разрушены клетками новообразования с проникновением в просвет сосудов. Диагноз: хорионэпителиома.

В приведенных случаях обращают на себя внимание некоторые интересные особенности. Первая—это отрицательные данные патолого-анатомического исследования соскоба из матки, при несомненном наличии в это время хорионэпителиомы. В сущности, такая возможность вполне понятна, ибо, с одной стороны, хорионэпителиома может развиваться по типу внутривенной, с ростом опухоли к периферии органа, причем, разумеется, при таком расположении узла кюреткой невозможно получить элементы опухоли. С другой стороны, если опухоль и располагается под слизистой матки или даже вдаётся в просвет полости, то, имея подозрение на хорионэпителиому, мы с таким «душевным волнением» и с такой осторожностью производим выскабливание, опасаясь чрезвычайно легкой возможности прободения матки, что опять таки можем не захватить кюреткой элементов новообразования. Поэтому полагаться в подобных случаях на микроскоп нельзя. Решает в подобных случаях клиническая картина.

В приведенных случаях мы получили весьма бедный соскоб, данные патолого-анатомического исследования которого должны были нас определенно успокоить: «эндометрит после аборта; подозрений на хорионэпителиому нет»... Чего же, казалось бы, лучше? Однако в первом случае ежедневный рост кистовидных опухолей яичников, несмотря на опорожнение матки, кровянистые выделения, возрастающая анемия, чрезвычайно быстрая РОЭ (14—16 мин.), ненормальное учащение пульса (120 и выше) при нормальной температуре и отсутствии значительных отклонений от нормы со стороны сердца—все это укрепляло нас в мысли, что тут развивается злокачественное новообразование, и так как в виду исключительной злокачественности хорионэпителиомы, которую тут вполне естественно было предположить, оперативное вмешательство допускается даже в сомнительных случаях—мы и решились на последнее. Раскаяться в этом мы не имеем повода, в чем нас убедили данные последующего патолого-гистологического исследования препарата.

Во втором случае в диагнозе хорионэпителиомы убедило нас непрекращавшееся, несмотря на абразию, кровотечение и наступивший инсульт, при отсутствии изменений со стороны придатков, т. е. при полном отсутствии подозрения на эктопическую беременность. Вторая особенность первого случая заключается в необыкновенно быстром росте опухолей яичников, после удаления пузырного заноса. Представляя весьма частое (хотя и не постоянное, как доказал второй случай) сопутствующее пузырному заносу и хорионэпителиоме явление и встречаясь приблизительно в 80% (Онслэв, Гордон), эти кисты яичников отличаются обычно лишь кратковременным существованием, претерпевая быстрое обратное развитие после опорожнения матки. Сами по себе опухоли

эти не проявляют никаких признаков злокачественности. Они имеют обычно крупно-бугристую поверхность и заключают в себе ряд полостей различной величины, наполненных серозной жидкостью или клейстероподобной массой. Стенки полостей весьма тонки и совершенно прозрачны. Внутренняя поверхность в малых кистах неровная, складчатая, в больших—гладкая. В стенках полостей можно различить два слоя: внутренний, окрашенный в разные оттенки (желтый, серовато-желтый, коричневатый) и наружный—прозрачный, голубоватый. Микроскопически обнаруживаются три слоя: наружный соединительнотканый волокнистый, средний—тоже соединительнотканый, но более богатый клетками и внутренний—лютеиновый.

Чрезмерная продукция лютеиновой ткани, от которой зависят указанные изменения яичников, является по мнению Пика причинным моментом для множественного кистовидного перерождения желтых тел (*degeneratio polycystica luteinalis*), которое в свою очередь якобы вызывает перепроизводство хорионэпителиальных элементов в матке. Согласно этому взгляду (Пик, Борн-Френкель) кистозное перерождение яичников является, таким образом, первичным явлением, пузырьный же занос и хорионэпителиома—вторичным.

Дальнейшие исследования Валлярта показали однако, что такие же точно изменения яичников происходят и при самой обыкновенной, нормальной беременности, по сравнению с которой специфических изменений в яичниках при хорионэпителиоме и пузырьном заносе как будто не существует: разница здесь лишь количественная, но отнюдь не качественная.

Действительно, по Р. Шредеру, при нормальной беременности нередко можно наблюдать целый ряд ступеней развития фолликулов с одновременным образованием лютеиновых кист, но все же, как правило, следует признать, что при беременности желтое тело служит тормозом к образованию фолликулов, при пузырьном же заносе и хорионэпителиоме это тормозящее влияние желтого тела, очевидно, ослабляется или вовсе прекращается, вероятно, вследствие имеющейся дисфункции яичников, и в результате происходит массовое развитие фолликулов.

Что же, однако, влияет таким образом на яичники, изменяя и нарушая их нормальную функцию? По аналогии с беременностью можно с уверенностью сказать, что так влияет содержимое матки, т. е. пузырьный занос или хорионэпителиома. Это тем более вероятно, что, как мы знаем теперь, всякие изменения матки, напр. ее эндометрия, от какой бы причины они не зависели (воспаление, инфекция, иод и пр.), всегда влекут за собою те или другие функциональные (и даже анатомические) нарушения в яичниках.

Дальнейшее параллельное изучение интересующих нас заболеваний и беременности в свете биологических открытий последних лет — я имею ввиду исследования Ашгейма и Цондека — еще яснее установило сходство и различие между этими состояниями и пролило в то же время новый и более яркий свет на самую природу хорионэпителиомы и сопровождающих ее изменений яич-

ников, а также—на вопрос последовательности этих явлений. Упомянутыми исследователями твердо установлен факт появления в крови и моче беременных колоссальных количеств гормона передней доли гипофиза. То же самое, оказывается, и в значительно большей мере, имеет место при пузырном заносе и при хорионэпителиоме. Далее, эксперименты на животных показали, что после имплантации последним передней доли гипофиза, в яичниках их наблюдаются уже известные нам явления кистозно-лютеинового изменения и разрастания фолликулов, которые Ашгейм и Цондек обозначают, как «*Corpora lutea atretica*». Мурати и Адаши получили в эксперименте такие же точно изменения яичников в результате усиленного снабжения животных веществом плаценты. Между тем, относительно плаценты мы сейчас знаем, что она содержит,—а очень вероятно и вырабатывает сама,—весьма значительные количества гормона передней доли. В экспериментах Ашгейма, Фельза и др. уже самые незначительные количества жидкости из пузырьков пузырного заноса или имплантация крошечных кусочков хорионэпителиомы вызывали у животных все те явления — Brunststadium в вагине, увеличение матки, кровоизлияния в яичниках,—какие считаются характерными для действия гормона передней доли гипофиза и которые наблюдаются у мышей после впрыскивания им минимальных количеств мочи беременных женщин.

В двух случаях хорионэпителиомы, опубликованных Отто, Цондек-Ашгеймовская реакция оказалась резко положительной. Ясные результаты реакции, обнаруженные уже при простом макроскопическом исследовании яичников экспериментальных животных (инфантильных мышей), дают право автору заключить о громадных количествах полового гормона в организме женщины при хорионэпителиоме, причем повидимому клетки хорионэпителиомы активно его продуцируют. Поэтому, как показали исследования Клауберга и др., при хорионэпителиоме для получения положительной реакции Ашгейм-Цондека требуются в десятки раз меньшие количества мочи (или те же количества, но в десятки раз разведенной мочи), чем при нормальной беременности. Так, напр. по Клаубергу, при нормальной беременности, для положительной реакции А.-Ц. на инфантильных кроликах при методе подкожных инъекций мочи требуется от 75 до 100 куб. см ее, в то же время—для получения чрезвычайно резкой реакции при хорионэпителиоме требуется не более 2 куб. см мочи.

Нейман в двух случаях хорионэпителиомы определил содержание гормона передней доли гипофиза, в 100 раз превышающее обычное количество его при нормальной беременности.

Сам Цондек считает, что получение положительной реакции А.-Ц. при введении 0,005 утренней мочи (мышам) говорит безусловно за хорионэпителиому, т. к. для обнаружения нормальной беременности требуется 0,2 и более мочи.

Наконец, недавно Вагнер сообщил о беременной с яичниковыми лютеиновыми кистами, у которой была обнаружена опухоль гипофиза. Все это говорит о тесной связи между передней долей ги-

пофиза, ее гормонами и хорионэпителиомой (resp., пузырьным заносом), а также о качественном сходстве этих заболеваний с беременностью.

Однако, несомненно здесь есть и весьма существенное биологическое различие: в то время как при нормальной беременности эти громадные избытки гормона утилизируются, повидимому, на какие-то потребности матери и плода—скорее всего в качестве строительного материала,—при пузырьном заносе и хорионэпителиоме эта цель, эти потребности отсутствуют, вследствие чего накапливаются громадные количества неиспользованного гормона, который подобно тому как в приведенных выше экспериментах проявляет свое действие на яичниках в виде лютеино-кистозного их перерождения. Из этого можно сделать два вывода: во-первых, что кистозное изменение яичников, как при беременности, так и при хорионэпителиоме (resp. пузырьном заносе) следует считать безусловно вторичным явлением, зависящим от гиперфункции передней доли гипофиза, первичным же является гиперпродукция гормона передней доли, зависящая от наличия трофобласта плодного яйца, плаценты или гистологически близких образований—пузырного заноса, хорионэпителиомы; во-вторых, что хорионэпителиома близка к ткани нормальной плаценты не только в анатомическом смысле, но также и в функциональном (гормонообразовательном) отношении. Мы в наших случаях, к сожалению, не имели возможности выполнить биологические исследования; однако рост яичниковых кист после удаления пузырьного заноса сам по себе ясно говорит за вторичность этого явления в результате раздражения от повышенной продукции гормона передней доли. Где источник этой гиперпродукции? Раз пузырьный занос удален полностью, повторное пробное выскабливание не обнаруживает его элементов,—ответ может быть один: в развивающейся где-то хорионэпителиоме. Так как наиболее частая ее локализация где-либо в стенке матки—последняя должна быть удалена. Возможно, что при этом не нужно удалять придатков, несмотря на их внешне пугающий вид: с удалением источника гиперпродукции гормона передней доли—узла хорионэпителиомы—яичники, вернее всего, возвратились бы к своему нормальному состоянию, как это часто бывает после удаления пузырьного заноса. Во втором случае, как указано, яичники были оставлены. Так или иначе, с операцией ждать особенно не следует, если после удаления заноса продолжается рост кист и особенно, если не улучшается клиническая картина (РОЭ, картина крови, пульс). Ранняя операция редко заставит раскаться хирурга, поздняя же легко может стоить жизни больной. Второй случай подтверждает эту мысль.