

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР**  
**АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ**  
**АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**АХМЕДОВА**

**Аминат Исаевна**

**ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА МАТЬ И ПЛОД  
ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН Шмаков Р.Г.

кандидат медицинских наук Любасовская Л.А.

Москва – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	13
<b>1.1 Основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности у     женщин с онкологическими заболеваниями.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Фармакокинетика противоопухолевых лекарственных средств во     время беременности. Дозирование препаратов. Токсическое действие     химиопрепаратов при беременности.....</b>	<b>23</b>
<b>1.3 Роль плацентарного барьера в защите плода. Воздействие     химиотерапии на здоровье детей .....</b>	<b>35</b>
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	42
<b>2.1. Дизайн проведенного исследования.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2 Методы исследования.....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.1 Общеклинические методы исследования .....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.2 Клинико-лабораторное исследование.....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.3 Инструментальные методы исследования.....</b>	<b>46</b>
<b>2.2.4 Специальные методы исследования .....</b>	<b>47</b>
<b>2.2.5 Статистические методы обработки данных .....</b>	<b>48</b>
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
<b>3.1 Клиническая характеристика обследованных женщин.....</b>	<b>51</b>
<b>3.1.1 Клинико-anamnestическая характеристика .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1.2 Онкологическая характеристика заболеваний у пациенток .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1.3 Противоопухолевое лечение во время беременности .....</b>	<b>62</b>
<b>3.2 Особенности течения беременности, родов и послеродового периода</b>	<b>66</b>
<b>3.3 Влияние химиотерапии на показатели периферической крови     беременных пациенток .....</b>	<b>74</b>
<b>3.4 Влияние химиотерапии на рост и развитие плода .....</b>	<b>79</b>
<b>3.5 Клиническая характеристика новорожденных и их катамнез.....</b>	<b>83</b>
<b>3.5.1 Состояние здоровья новорожденных .....</b>	<b>83</b>
<b>3.5.2 Отдаленные последствия влияния химиотерапии на здоровье         детей.....</b>	<b>89</b>

<b>3.6</b>	<b>Влияние физиологических изменений в организме беременных пациенток на фармакокинетику доксорубина и циклофосфамида .....</b>	<b>92</b>
<b>3.7</b>	<b>Влияние химиотерапии на качество жизни беременных пациенток...</b>	<b>97</b>
<b>3.8</b>	<b>Отдаленные результаты лечения беременных женщин с онкологическими заболеваниями.....</b>	<b>99</b>
	<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>105</b>
	<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>127</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>129</b>
	<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>131</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>134</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Серьезную угрозу здоровью женщины и ее плоду представляют онкологические заболевания. По статистике рак встречается, в среднем, в одной из тысячи беременностей [97,133,65]. Лидирующие позиции в структуре заболеваний, выявляемых во время беременности, занимают рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки, лимфомы [97,85].

В медицинском сообществе до недавнего времени существовала догма о негативном влиянии беременности на прогноз злокачественного заболевания. Кроме того, считалось, что противоопухолевое лечение во всех случаях его применения оказывает негативное, в том числе тератогенное воздействие на плод. Большинство врачей рекомендовало и, к сожалению, до сих пор рекомендуют, пациенткам с онкологическими заболеваниями сначала провести или прерывание беременности, или срочную индукцию родов и только после этого приступить к противоопухолевому лечению.

Сравнительно недавно появились работы [25,66], в которых было показано, что в большинстве случаев можно найти баланс между адекватным лечением онкологического заболевания у женщины и требованием минимизировать токсическое влияние противоопухолевого лечения на плод. Согласно данным [65], опубликованным международным обществом «Рак и беременность», современные программы химиотерапии и хирургическое лечение дают возможность существенно увеличить число сохраненных беременностей пациенток с онкологическими заболеваниями. По мнению специалистов, тактика лечения пациенток во время беременности должна быть приближена к тактике лечения небеременных пациенток, с одновременным снижением риска тератогенности лечения.

Однако, до настоящего времени, нет полного понимания степени влияния физиологических изменений, возникающих в организме пациентки во время беременности (например, повышение ОЦК, физиологическая анемия и

тромбоцитопения и т.д.), на эффективность и безопасность противоопухолевых средств. Клиническая практика показывает, что беременные женщины хорошо переносят химиотерапию [67]. В связи с этим возникает вопрос не является ли это следствием изменения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) химиопрепаратов и не снижается ли при этом эффективность проводимого противоопухолевого лечения.

Таким образом, на сегодняшний день возникла потребность детального пересмотра существующих алгоритмов ведения беременности и лечения пациенток с онкологическими заболеваниями. Для успешного решения задачи о построении эффективной тактики ведения беременности женщин с онкологическими заболеваниями необходимо изучить весь комплекс вопросов, связанных с воздействием противоопухолевого лечения на непосредственные и отдаленные показатели здоровья женщины и ее ребенка. В первую очередь, следует обратить внимание на пациенток с наиболее распространенными заболеваниями, такими как РМЖ и лимфомы, для лечения которых применяются одинаковые группы химиопрепаратов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Научные исследования, направленные на изучение проблемы ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, немногочисленны и, как правило, выполнены на малых выборках. Выводы, сделанные в этих работах, легли в основу современных рекомендаций по тактике ведения беременности женщин с онкологическими заболеваниями. Нововведения касались сроков проведения противоопухолевого лечения, сроков и способа родоразрешения. Применение новых подходов к ведению беременности позволило сократить число неблагоприятных исходов беременности.

Авторы ряда работ [108,26,65] указывали, что проведение ХТ со II триместра беременности относительно безопасно, однако полностью степень негативного влияния препаратов на плод изучена недостаточно.

Исследователи считают, что для построения эффективной тактики ведения беременности необходимо продолжить изучение влияния ХТ на организм беременной пациентки. Следует оценить влияние физиологических изменений в организме беременной женщины (в частности ОЦК) на возможное снижение эффективности ХТ. Фармакокинетический мониторинг химиотерапевтических препаратов был проведен впервые в 2014 году бельгийскими исследователями [120]. Авторы обнаружили в плазме беременных и небеременных женщин разницу в концентрации некоторых фармакокинетических профилей (доксорубицин, эпирубицин, доцетаксел и паклитаксел) и отметили, что для получения в плазме крови беременных женщин тех же фармакокинетических показателей, что и у небеременных женщин, дозы химиопрепаратов необходимо увеличивать.

Сравнительно недавно по инициативе бельгийских исследователей был создан международный регистр данных о результатах ведения беременности женщин, имевших во время беременности онкологические заболевания. В нем аккумулируются сведения, поступающие из 95 медицинских центров, в том числе и Национального Центра ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», 35 стран мира. До настоящего времени единого полного регистра результатов ведения беременности женщин с онкологическими заболеваниями ни за рубежом, ни в нашей стране нет.

Результаты лечения пациенток с лимфомами и РМЖ во время беременности являются обнадеживающими. Также обнадеживающими являются данные о состоянии здоровья новорожденных, подвергшихся антенатально ХТ. Однако вопрос выбора дозы химиопрепаратов остается открытым. Степень влияния противоопухолевого лечения на прогноз заболевания и здоровье новорожденных требует проведение дальнейших научных исследований в этой области.

### **Цель исследования**

Определить влияние химиотерапии, проведенной во время беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, на непосредственные и отдаленные показатели здоровья матерей и их новорожденных.

### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние химиотерапии на течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфомами и раком молочной железы.
2. Оценить состояние здоровья новорожденных и отдаленные последствия для здоровья детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, получавших противоопухолевую терапию во время беременности.
3. Сравнить выраженность побочных эффектов химиотерапии у беременных и небеременных женщин.
4. Провести сравнительный анализ фармакокинетических показателей химиотерапевтических препаратов в плазме крови женщин с онкологическими заболеваниями во время беременности и у небеременных женщин.
5. Сравнить 5-летнюю общую и безрецидивную выживаемость у беременных и небеременных женщин с лимфомами и раком молочной железы.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации были обобщены результаты 30 летнего наблюдения за пациентками, с диагностированными во время беременности раком молочной железы и лимфомами, и получены данные о влиянии ХТ на отдаленные показатели здоровья женщин и здоровье их детей.

Впервые выявлена зависимость между показателями роста плода и длительностью проведения ХТ. Оценено токсическое действие химиопрепаратов на показатели крови и общее состояние беременных пациенток и их детей. Обнаружено, что выраженность побочных эффектов химиопрепаратов у беременных меньше, чем у небеременных, при этом основные параметры качества жизни у беременных выше, чем у небеременных пациенток.

Впервые методы популяционной ФК применены для выявления различий ФК противоопухолевых препаратов – доксорубицина и циклофосфида в плазме крови у беременных и небеременных пациенток. Разработан метод количественного определения доксорубицина и циклофосфида методом

высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии в плазме крови для клинических, фармакокинетических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга. Установлены особенности ФК химиотерапевтических препаратов в крови беременных. Выявлено, что прогноз заболевания беременных сопоставим с прогнозом для небеременных пациенток.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Исследование влияния противоопухолевой терапии на состояние беременной женщины и ее плода позволяет понять эффективность применяемой тактики ведения беременности пациентки. Определены оптимальные сроки родоразрешения. Выявлено, что недоношенность является основной причиной заболеваемости в раннем неонатальном периоде у детей и, следовательно, беременность по возможности следует пролонгировать как можно ближе к доношенному сроку.

Результаты исследования, направленные на изучение действия ХТ на систему кроветворения, позволили рекомендовать проведение последнего курса ХТ за 3 недели до родов (в связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода) и с целью профилактики ВТЭО назначить применение низкомолекулярных гепаринов во время беременности и в послеродовом периоде.

Изучение фармакокинетических показателей противоопухолевых препаратов (доксорубицин, циклофосфамид) у беременных женщин и сравнение полученных данных с аналогичными показателями у небеременных пациенток позволяет глубже понять процессы, происходящие в организме женщины в период беременности. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что расчет дозы препаратов для лечения пациенток необходимо проводить исходя из массы тела беременной женщины, то есть аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток.

В результате проведенного исследования предложен более адекватный, на сегодняшний день, алгоритм ведения беременности пациенток с лимфомами и раком молочной железы, который позволит снизить неблагоприятное влияние ХТ



на мать и ее ребенка. Настоящее исследование позволило, хотя и опосредованно, выяснить защитные свойства плаценты при воздействии на мать и плод химиопрепаратов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). Все женщины и дети, включенные в исследование, прошли общеклиническое, клинико-лабораторное, инструментальное обследование. Специальные методы обследования включали количественное определение доксорубицина и циклофосфида в плазме крови методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Проведение химиотерапии во время беременности сопровождается миелосупрессивным действием противоопухолевых препаратов (снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов) и влияет на систему гемостаза (высокая частота тромбозов особенно при неходжкинских лимфомах). Частота акушерских осложнений у беременных пациенток не зависит от наличия онкологического заболевания. Заболеваемость новорожденных обусловлена преждевременным родоразрешением и недоношенностью, а не наличием злокачественного заболевания и проведением противоопухолевого лечения во время беременности.

2. В связи с физиологическими изменениями в системе кровообращения во время беременности, частота и тяжесть побочного действия противоопухолевых препаратов (алопеция анемии, лейкопении, тошнота/рвота) менее выражена, чем у небеременных пациенток, при этом основные параметры качества жизни беременных выше, чем у небеременных пациенток.

3. В организме беременной пациентки противоопухолевые химиопрепараты с преимущественно печеночным клиренсом (доксорубицин)

имеют фармакокинетику, сходную с таковой у небеременных пациентов, но с большим (за счет накопления в плаценте) объемом распределения. Объем распределения у препаратов с преимущественно почечным клиренсом (циклофосфамид) не меняется, но их элиминация из организма в два раза превышает аналогичные показатели небеременных пациенток.

4. При своевременной диагностике и адекватном лечении заболевания беременность не ухудшает прогноз и исход онкологического заболевания и показатели общей и безрецидивной выживаемости беременных пациенток с лимфомами и РМЖ такие же, как и у небеременных.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в определении цели, постановке задачи диссертации, в разработке дизайна, в систематизации и анализе литературных и клинико-anamnestических данных по теме работы. Автор лично принимал участие в ведении беременности и родоразрешении пациенток из проспективного исследования, осуществлял забор и подготовку биологического материала (крови), проводил катамнез пациенток и их детей. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Степень достоверности полученных результатов**

В ходе исследования были проанализированы данные, имеющиеся в зарубежной и отечественной литературе, о ведении беременности женщин с онкологическими заболеваниями. Проведено ретроспективное и проспективное

исследование данных о тактике ведения беременности и лечения пациенток, обратившихся в национальный Центр ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с 1987г. по 2019г. Специальные методы исследования биологических проб осуществлялись опытными специалистами на современном оборудовании. При обработке данных, полученных в ходе работы, применялись современные методы статистической обработки.

Все результаты, представленные в настоящей диссертации, неоднократно обсуждались на конгрессах и конференциях, как в нашей стране, так и за рубежом.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на 6th International conference on clinical neonatology (Турин, 2016г.), International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy (Прага, 2017г.), 1<sup>st</sup> World congress on maternal fetal neonatal medicine (London, 2017г.), II и III Всероссийской научно - практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2018 и 2019гг.), XXVI Европейском конгрессе перинатальной медицине (Санкт-Петербург, 2018 г.), объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии» (Санкт-Петербург, 2018г.), I Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 2019г.), Всероссийской конференции с международным участием «Пациент-ориентированные технологии в перинатологии и педиатрии» (Санкт-Петербург, 2019г.), XXIII Российском онкологическом конгрессе – RUSSCO (Москва, 2019г.), в рамках конкурса молодых ученых III Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019г.), в рамках конкурса молодых ученых XII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019г.).

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (24.06.2019г.) и заседании апробационной

комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (02.12.2019г., протокол №14).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России». Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клиническими ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Разработанный на их основании алгоритм может быть рекомендован для работы врачей женских консультаций и перинатальных центров на территории России.

По теме диссертации опубликовано 22 печатных работ, из них 15 тезисов и 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья готовится к печати в журнале «Акушерство и гинекология».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 135 источника, из них 27 работ отечественных и 108 – зарубежных авторов.

# **Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями**

Рост онкологической заболеваемости является одной из проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения [127] в настоящее время онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смерти населения. Предполагается, что к 2040 году количество людей, заболевших раком, увеличится на 27 %. Лидирующую позицию среди онкологических заболеваний занимает рак молочной железы (РМЖ) [126]. В мире ежегодно регистрируются около двух миллионов новых случаев РМЖ [134,76].

Во время беременности злокачественные опухоли наблюдаются с частотой от 0,05 до 0,1% от всех случаев рака, выявленных в общей популяции населения, и с частотой 0,02 до 0,1% среди беременных женщин [42]. По данным когортных исследований с 1994 до 2008 года частота заболеваемости раком во время беременности возросла с 112:100000 до 191:100000 соответственно [92]. В год в Европе регистрируется до 5000, а в США до 6000 случаев онкологического заболевания беременных женщин [14].

Неуклонный рост онкологической заболеваемости беременных женщин в последние годы, в первую очередь, обусловлен ростом числа опухолевых заболеваний в общей популяции населения, во вторую тем, что современные женщины откладывают рождение ребенка на более поздний период своей жизни, совпадающий с возрастом наибольшего риска развития онкологического заболевания [114]. Кроме того, использование во время беременности современных методов диагностики злокачественных новообразований также повысило число выявленных опухолей.

Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями во время беременности являются: РМЖ (15-35:100000 беременностей), лимфопролиферативные заболевания (10-60:100000 беременностей), рак шейки матки (10-50:100000 беременностей), рак щитовидной железы (14:100000 беременностей), меланома (2,8-5:100000 беременностей) и лейкозы (1-1,3:100000 беременностей) [73,97,70]. Данных о структуре и частоте опухолевых заболеваний беременных женщин в России нет.

РМЖ встречается в 21% случаев от всех злокачественных новообразований, регистрируемых у беременных женщин, и около 3% от всех случаев РМЖ, регистрируемых в общей популяции населения) [134]. Средний возраст пациенток с РМЖ составляет 32 – 38 лет [85]. Классификация РМЖ основана на клинических проявлениях и представлена в Приложение 1 [21].

У беременных женщин также довольно часто диагностируется лимфома Ходжкина (ЛХ - лимфопролиферативное заболевание). Это обусловлено тем, что заболеваемость ЛХ в 80% случаев встречается в возрасте 15-34 лет [60,22,26]. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) возникают, как правило, у женщин в более позднем возрасте (после 30 лет), отличаются агрессивным течением заболевания и в большинстве случаев требуют незамедлительного начала противоопухолевой терапии [60,22,26]. Термин «лимфомы» охватывает (имеет) более шестидесяти различных нозологических форм. В Приложении 2 представлена классификацией ВОЗ лимфопролиферативных заболеваний [8].

### **Основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности**

Ключевую роль в прогнозе заболевания играет своевременная диагностика опухоли. Диагностика опухолевых заболеваний в период гестации имеет свои особенности и трудности. У беременных женщин клиническая картина многих онкологических заболеваний стерта и может расцениваться как симптоматика беременности (тошнота, слабость, анемия, боли или дискомфорт в животе и др.) [81]. Физиологические изменения в молочной железе при беременности и лактации (увеличение объема железистой ткани, лактостаз, выделения из соска) не позволяют, например, своевременно диагностировать РМЖ [134,85,101].

Указанные обстоятельства приводят к более позднему, чем в общей популяции, выявлению опухоли и началу лечения при более распространенных стадиях болезни [134,85,101]. Диагностика РМЖ во время беременности, например, запаздывает в среднем на 5-7 месяцев (у небеременных запаздывание 1-4 месяца) и метастазы в региональных лимфатических узлах выявляются в 60% случаев [42,101].

При выборе метода диагностики необходимо руководствоваться требованием сохранения здоровья матери и ребенка. По мнению практикующих врачей, наиболее информативным и безопасным методом выявления злокачественного образования в брюшной полости, области таза и грудной клетки является ультразвуковое исследование [101,64,17]. Безопасными являются так же рентгеновское исследование грудной клетки и маммография с брюшным экранированием [101,64,17]. Маммография, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении РМЖ (63-98% и 90-95% соответственно), имеет меньшую диагностическую ценность при обследовании беременных пациенток (чувствительность метода 63-78%) [101]. Последнее связано с повышенной плотностью молочных желез во время беременности. Исходя из этого, для ранней диагностики РМЖ во время беременности необходимо наряду с маммографией проводить УЗИ молочных желез и биопсию пальпируемого образования.

Одной из первоочередных задач диагностики опухолевых заболеваний является своевременное обнаружение метастатических поражений скелета и других органов. Большинство специалистов не рекомендуют проводить обследование беременных пациенток с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с изотопом фтор-18-фтордезоксиглюкоза, используемой в клинической практике для поиска метастазов, определения первичной опухоли, так называемого CUP-синдрома (cancer unknown primary), или для контроля результатов противоопухолевого лечения, поскольку степень негативного влияния излучения данного вида исследования на плод неизвестна [108,96,17]. В литературе описаны единичные случаи использования ПЭТ-КТ во время беременности

[83,116]. Изотопная остеосцинтиграфия позволяет на 2-12 месяцев раньше рентгенологического исследования обнаружить метастазы опухоли в кости [9], но для обследования беременных женщин может применяться лишь в исключительных случаях. Высокую чувствительность и специфичность выявления метастазов в костях и других органах (в том числе в головном мозге) имеет магнитно-резонансная томография (МРТ). Ему и отдается предпочтение при обследовании беременных пациенток [108,17]. МРТ используется в клинической практике со II триместра беременности, когда органогенез уже завершен. Применение гадолиния (контрастное вещество) при МРТ, по мнению ряда исследователей, во время беременности следует избегать, так как его влияние на плод и в I и во II-III триместрах малоизучено [108,17,109].

Важным этапом обследования является выявление гистологического подтипа онкологического заболевания. С этой целью производится пункция и, затем, биопсия/трепанобиопсия пальпируемого образования и лимфатического узла с иммунофенотипированием, морфологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [134]. В настоящее время нет данных об увеличении риска самопроизвольного аборта в результате подобных биопсий, проведенных даже в I триместре беременности.

Основными методами лечения злокачественных заболеваний в общей популяции населения являются химиотерапия (ХТ), хирургическое лечение, и лучевая терапия. О тактике лечения беременных пациенток мнения противоречивы. В 2013г в «Европейском журнале акушерства и гинекологии» были опубликованы результаты опроса практикующих врачей об их отношении к возможности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями во время беременности [79]. По данным публикации достаточно большая группа врачей (37% специалистов) рекомендовала полностью отказаться от проведения химио- или лучевой терапии во время беременности. За прерывание беременности в случае выявления онкологического заболевания в I или в начале II триместра беременности высказалось 44% специалистов. В случае выявления онкологического заболевания во II и III триместрах 58% опрошенных отдали



предпочтение проведению индукции преждевременных родов с последующим лечением в послеродовом периоде. Таким образом, среди практикующих врачей отсутствует консенсус относительно вопросов, связанных с выбором варианта ведения беременности и выбором срока родоразрешения.

Выбор метода лечения беременных женщин с онкологическими заболеваниями зависит от нозологической группы, стадии и агрессивности заболевания и срока гестации. Он должен удовлетворять, как минимум, двум условиям: эффективно воздействовать на опухоль и не оказывать тератогенного влияния на плод [26,25].

**Химиотерапия** активно применяется как при лечении злокачественных заболеваний в общей популяции, так и при лечении беременных женщин.

Согласно данным [65], опубликованным международным обществом «Рак и беременность», современные программы лечения дают возможность существенно увеличить число сохраненных беременностей. Возросшая эффективность химиотерапевтического лечения привела к тому, что за последние 5 лет частота применения ХТ среди беременных пациенток увеличилась на 20% [65].

При лечении беременных пациенток особенно внимательно и избирательно необходимо подходить к подбору химиопрепаратов [42,73]. Антиметаболиты (аминоптерин, метотрексат, цитозин-арабинозид,) и некоторые алкилирующие препараты (хлорамбуцил, прокарбазин, бусульфан, мехлоретамин) обладают высоким тератогенным и abortивным действием. Препарат антрациклинового ряда (доксорубин) и алкалоиды барвинка (винбластин и винкристин) имеют большую молекулярную массу и, поэтому, хуже проникают через плаценту, следовательно, потенциально обладают низким фетотоксическим эффектом. Высокой способностью прохождения через плацентарный барьер обладает препарат антрациклинового ряда эпирубинин и липосомальные формы антрациклинов и, поэтому, их применения для лечения беременных женщин следует избегать. Производные платины могут вызывать задержку в развитии плода и привести к нарушению слуха у ребенка. Наименьшей токсичностью обладает цисплатин, тогда как, карбоплатин токсичен для костей плода. Препарат этопозид способен

вызывать панцитопению у плода и новорожденных и имеет более высокий риск развития вторичного лейкоза у ребенка. При его применении существует высокий риск развития вторичного лейкоза. Использование таксанов (доцетаксел и паклитаксел) для лечения женщин во II триместре беременности не сопровождается токсическим действием на плод.

В 2018 году опубликована работа, в которой проведен анализ данных о ведении беременности более чем тысячи женщин с онкологическими заболеваниями [65]. Авторы [65] показали, что чаще всего ХТ во время беременности применяется при лечении женщин с лимфомами и РМЖ. Частота применения ХТ 58% и 54% от всех беременных женщин с лимфомами и РМЖ соответственно.

**Хирургическое лечение** в сочетании с ХТ или без нее широко используется при лечении солидных опухолей в общей популяции. Однако во время беременности оперативное лечение подвергает плод потенциальному риску негативного воздействия анестетиков и может быть причиной развития различных осложнений: гипотонии, гипоксии и снижению перфузии плаценты после длительного позиционирования на спине [42].

Хирургическое лечение рекомендуется проводить во II триместре беременности [42,114,13]. Операции в I триместре повышают риск выкидыша [42,114,13]. Хирургическое лечение в III триместре может привести к развитию синдрома аорто-кавальной компрессии [42,114,13]. Риск развития преждевременных родов возрастает в случаях абдоминальных операций и перитонита [42]. Адекватный мониторинг за состоянием матери и плода во время хирургического лечения позволяет существенно снизить риск развития осложнений.

**Лучевая терапия** для лечения беременных пациенток используется реже всего. Согласно данным международной комиссии по радиологической защите [17,122] при воздействии на беременную женщину излучением дозой 100-200 мГр существует высокий риск развития пороков центральной нервной системы плода. Более низкие дозы облучения могут привести к развитию задержки роста плода

(ЗРП), возникновению онкологического заболевания у ребенка в раннем детстве, нарушению фертильности. Впервые неблагоприятные воздействия лучевой терапии на плод были описаны в начале прошлого века [77]. Авторы [77] отмечали, что при облучении тазовой области беременных пациенток, рождались дети с врожденными дефектами развития (микроцефалия, умственная отсталость, задержка роста, микрофтальм, дегенерация сетчатки, катаракта и дефекты зубных рядов). В работе Luis et al [95] были проанализированы данные об исходах беременности 109 пациенток, получавших лучевую терапию при лечении онкологических заболеваний (период наблюдения от 1 до 31 года). В исследовании сообщается о том, что у двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш, в 6 случаях была зарегистрирована перинатальная смертность и у 5 детей наблюдались врожденные дефекты развития (нейросенсорная тугоухость; затруднение в обучении и сколиоз; крипторхизм и дефект межжелудочковой перегородки; гипопоспадия; нарушение психомоторного развития и роста, сопровождающегося синдромом дефицита внимания). Несколько иные данные о последствиях применения лучевой терапии приводятся в работе Woo et al [130]. Авторы [130] сообщают, что при лечении во время беременности опухоли средостения дозами лучевой терапии от 15 до 136 мГр не было выявлено ни каких-либо пороков в развитии детей, ни наличия у детей злокачественных новообразований. Таким образом, степень влияния лучевой терапии на плод зависит от срока беременности, дозы и зоны облучения.

Накопленный опыт позволяет выделить три варианта тактики ведения беременности пациенток с онкологическими заболеваниями [26,25]:

1. Прерывание беременности (преждевременное родоразрешение);
2. Пролонгирование беременности с проведением лечения;
3. Пролонгирование беременности с отсрочкой лечения до послеродового периода.

### **Рак молочной железы во время беременности**

Согласно рекомендациям ESMO (2013 года) [108] при выявлении в I триместре начальной стадии РМЖ необходимо организовать динамическое наблюдение за пациенткой и со II триместра начать противоопухолевое лечение.

Если в I триместре диагностируется распространённая стадия заболевания (стадия III-IV) и отсрочка лечения может привести к ухудшению прогноза заболевания показано прерывание беременности и немедленное лечение. Если заболевание выявлено во II-III триместрах, основные принципы противоопухолевого лечения должны быть такими же, как и при лечении небеременных пациенток [85,108,13].

Предпочтения при лекарственном лечении РМЖ отдаются антрациклинсодержащим режимам, тогда как гормонотерапия и таргетная анти-HER-2 терапия трастузумабом противопоказаны вплоть до родоразрешения [134,13,102]. Такой подход к выбору терапии, по мнению ряда авторов [134,13,102], обоснован тем, что антрациклинсодержащие режимы с использованием циклофосфида (FAC, AC) не оказывают тератогенного влияния на плод и поэтому могут быть рекомендованы для лечения РМЖ во II–III триместрах. Потенциальная кардиотоксичность доксорубицина не была зарегистрирована ни в одном наблюдении [78].

Трастузумаб (антитело к белку рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER-2)) нарушает эмбриональное развитие плода (аплазия легкого, дисплазия почки). Его тератогенное действие проявляется в виде маловодия (вплоть до ангидрамниона) во II–III триместрах беременности [132]. В литературе описаны случаи, когда беременность наступала на фоне использования трастузумаба. Исследователи [48] установили, что отмена этого препарата в I триместре позволяет избежать осложнений течения беременности и пороков развития у плода. Авторы [48] считают, что беременность, наступившая на фоне приема трастузумаба, может быть сохранена.

Программы лечения на основе метотрексата (CMF, CMFV) противопоказаны во время беременности из-за высокого риска тератогенеза [42,90].

В 2013 году были опубликованы данные о лечении РМЖ во II и III триместрах беременности с помощью таксанов [131]. Авторы [131] не обнаружили тератогенного воздействия проведенного лечения на плод и, поэтому, рекомендовали использование этих препаратов.

### **Лимфомы во время беременности**

По мнению ряда исследователей [27], при диагностировании в I триместре беременности индолентной НХЛ или медленно прогрессирующей ЛХ (больные с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и поражения >4 областей лимфатических коллекторов) применения ХТ следует отсрочить до II или III триместра. При диагностировании этих форм заболеваний в III триместре лечение следует отложить до послеродового периода [27].

При выявлении в I триместре беременности лимфом, с неблагоприятным прогнозом заболевания (агрессивное течение НХЛ, ЛХ с обширным поражением лимфатических узлов) те же исследователи [27] рекомендуют прервать беременность и незамедлительно приступить к проведению противоопухолевого лечения. Эти рекомендации обусловлены тем, что в I триместре противоопухолевая терапия будет представлять серьезную угрозу для плода, а отсрочка лечения до II триместра может быть фатальной для матери.

При выявлении во II или III триместрах лимфом с агрессивным течением заболевания или с обширным поражением лимфатических узлов авторы [27] рекомендуют принять решение о пролонгировании беременности и незамедлительном начале лечения.

По мнению ряда исследователей [108,26,36,12], при ЛХ локальной стадии наиболее предпочтительной программой лечения является схема ХТ ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин). В качестве разумной альтернативы ХТ ABVD в I триместре, а также при необходимости купировать симптомы болезни или при выявлении заболевания на поздних сроках беременности и создания более благоприятных условий для родоразрешения ряд авторов рекомендуют монотерапию винбластином («мостиковая терапия») [61,38]. В большинстве исследований винбластин демонстрирует более 75% ответа опухоли на лечение и минимальную токсичность для плода [38]. Однако, после родоразрешения и полноценного обследования матери в обязательном порядке должен быть выполнен полноценный объем терапии, предоставляющий женщине наиболее высокие шансы на выздоровление.

Наряду с ABVD при лечении пациентов с ЛХ в общей популяции используется схема ХТ ВЕАСОРР-14 (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон) [16]. Ряд авторов [97,90,102] отмечают, что в данной программе используется высокая доза прокарбазина, который относится к группе алкилирующих соединений, и поэтому применение ВЕАСОРР-14 нежелательно во время беременности. Однако при недостаточном эффекте программы ABVD во II и III триместрах беременности возможна интенсификация терапии до ВЕАСОРР-14 с заменой прокарбазина на дакарбазин.

Для лечения беременных пациенток с В-клеточной НХЛ используются более агрессивные схемы терапии (СНОР - циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон и ЕРОСН – этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубицин) в сочетании с моноклональными анти-CD20 антителами (ритуксимаб) [108,90]. Aviles et al. [36] провели изучение отдаленных результатов здоровья детей, рожденных у матерей, получавших во время беременности лечение по программе СНОР и не выявили у них неврологических отклонений и нарушений фертильности.

Ритуксимаб может проникать через плаценту и оказывать токсическое воздействие на В-клеточный иммунитет плода [98,58]. В литературе описаны случаи применения препарата для лечения беременных пациенток (в том числе и в I триместре беременности). В работе Chakravarty et al. [58] выявлена высокая частота репродуктивных потерь (до 40%) при использовании препарата для лечения беременных женщин и зарегистрировано 2 случая ВПР у плода. Исследования Chakravarty et al. [58] установлено, что ритуксимаб увеличивает риск истощения пула В-клеток у новорожденных, вследствие чего могут возникнуть иммунологические нарушения. Из 90 живорожденных детей 11 детей имели гематологические нарушения: у 5 было истощение пула В-клеток, у трех - тромбоцитопения, у трех – лейкопения.

При лечении беременных женщин с лимфомами, по мнению большинства исследователей, следует избегать назначения антиметаболитов (метотрексат и др),

поскольку они, проходя через плацентарный барьер, инициируют формирование грубых пороков развития плода (аминоптериновый синдром) [90].

## **1.2 Фармакокинетика противоопухолевых лекарственных средств во время беременности. Дозирование препаратов. Токсическое действие химиопрепаратов при беременности**

### **Фармакокинетика лекарственных средств во время беременности**

В настоящее время для лечения онкологических заболеваний создано множество программ, содержащих различные комбинации препаратов. Механизм действия терапевтических препаратов различен, но все химиопрепараты нарушают процессы деления и роста наиболее быстро развивающихся клеток организма, включая злокачественные, тем самым инициируя апоптоз.

Препарат поступает в организм и, достигнув кровеносной системы, через портальную вену попадает в печень, где с помощью ферментов биотрансформации ксенобиотиков происходит его метаболическая модификация в активный метаболит. Эти же ферменты, но в меньшем количестве, имеются в лёгких, почках, кишечнике (среднее содержание), в коже, семенниках, плаценте, надпочечниках (низкое содержание), в тканях нервной системы (очень низкое содержание) [23].

Биотрансформация препаратов проходит в два этапа: метаболическая трансформация и конъюгация. Метаболическая трансформация включает в себя окисление, восстановление и гидролиз препарата. Конъюгация - это соединение лекарственных препаратов или их метаболитов с эндогенными субстратами (глутатионом, серной и уксусной кислотами, глицином и другими аминокислотами) с образованием неактивного комплекса, который легко выводится из организма почками [23,10].

Воздействие активного метаболита на клетки организма определяет фармакодинамику лекарственного средства (терапевтический эффект, токсическое действие, развитие побочных реакций).

Наиболее распространенными химиотерапевтическими препаратами являются антрациклины, циклофосфамид и 5-фторурацил (5-ФУ) (РМЖ,

гематологические злокачественные новообразования), таксаны (РМЖ, рак шейки матки и яичников), алкалоиды барвинка (гематологические злокачественные новообразования) и препараты платины (РМЖ, рак шейки матки и яичников) [67]. Все эти препараты имеют свой собственный рабочий механизм. Антрациклины, циклофосфамиды, 5-ФУ и препараты платины непосредственно подавляют синтез ДНК и РНК, тогда как алкалоиды барвинка и таксаны ингибируют митоз, нарушая работу микротрубочек [122].

Ниже приведены основные фармакодинамические характеристики некоторых, наиболее часто используемых препаратов при лечении рака молочной железы и лимфом. Доксорубицин (антибиотик антрациклинового ряда) является одним из наиболее высокоэффективных противоопухолевых препаратов с низкой избирательностью действия [7]. Активное вещество доксирубина взаимодействует с ДНК, ингибирует топоизомеразы II, ДНК- и РНК полимеразы, образует свободные радикалы и прямо воздействует на мембраны клеток, что приводит к подавлению репликации ДНК и синтеза нуклеиновых кислот, а также прямому цитотоксическому действию. Доксорубицин является гидрофильным препаратом и имеет молекулярную массу 579,99. Препарат после в/в введения быстро распределяется в плазме и тканях. Уже в первые 30 минут Смах в крови уменьшается. Доксорубицин быстро трансформируется в печени с образованием активного метаболита доксорубинола. Единственным метаболитом, регулярно обнаруживаемым в плазме пациентов, является доксорубинол, активный метаболит, образующийся в основном из карбонилредуктаз и альдокеторедуктаз. Другие неактивные метаболиты доксирубина у людей включают агликаны, глюкурониды и сульфаты. Кроме того, одноэлектронный окислительно-восстановительный цикл доксирубина, катализируемый рядом оксидоредуктаз, приводит к образованию свободных радикалов, которые связаны с кардиотоксичностью препарата. Доксорубицин связан с белками плазмы (74-76%), прежде всего с альбумином. Экскретируется в основном с желчью (40-50%) и в меньшей степени с мочой (5-12%). Нарушение функции печени приводит к замедлению выведения и кумуляции в плазме и тканях.



Циклофосфамид - цитотоксический препарат из группы алкилирующих средств, имеющий мощное противоопухолевое действие [23,7]. Циклофосфамид избирательно поражает клетки, находящиеся в наиболее активном пролиферирующем состоянии. Не пролиферирующие иммунокомпетентные клетки в меньшей степени поражаются циклофосфамидом – то есть остаются относительно интактными. Препарат быстро метаболизируется в печени и обладает выраженным кумулятивным эффектом. Максимальная концентрация достигается через 2-3 часа после в/в введения, связь с белком минимальная (12-14%). Период полувыведения составляет 3-12 часов. Препарат растворим в воде и имеет молекулярную массу 279,1. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Экскретируется в основном с мочой в виде метаболитов. Циклофосфамид, примененный в малых дозах, позволяет усиливать противоопухолевый иммунитет. Вышеуказанные уникальные свойства циклофосфамида (супрессия Tregs), позволяющие демаскировать опухоль для проведения её иммунотерапии, эффективно используются в практике современной клинической онкологии [23].

В организме женщины в период гестации происходят необходимые для роста и развития плаценты и плода серьезные физиологические изменения. Наиболее важными из них являются: снижение моторики желудочно-кишечного тракта, значительное увеличение объема плазмы и внеклеточной жидкости, повышение клубочковой фильтрация и почечного кровотока, повышение или понижение регуляции печеночных ферментов, увеличение жировой массы и образование амниотической жидкости [43,117,62]. Физиологические изменения начинают проявляться с эмбрионального периода беременности и достигают своего пика к 3 триместру. Эти изменения могут существенно повлиять на фармакокинетику (ФК) лекарственных средств (абсорбцию, распределение, элиминацию) и привести к снижению эффективности препаратов.

*Абсорбция.* При приеме препарата внутрь абсорбция лекарственных средств определяется пассивной диффузией в тонком кишечнике. Ослабление во время беременности перистальтики желудка, уменьшение объема желудочной секреции

приводят к замедлению всасывания препаратов и, следовательно, к уменьшению их концентрации в крови [15]. Однако абсолютное большинство химиопрепаратов вводят внутривенно, поэтому данный аспект не влияет на противоопухолевую терапию.

*Распределение и связывание с белками плазмы.* Во время беременности на распределение лекарственных средств существенно влияют изменения онкотического давления, увеличение общего объема и распределения жидкости и изменение в гемодинамике, а также физиологическая гипоальбуминемия у беременных [15]. Большинство химиопрепаратов хорошо связываются с белками плазмы крови, так, доксорубицин и его метаболит доксорубицинол – на 74-76% и введения быстро распределяется в плазме и тканях [7]. Циклофосфамид, напротив, мало связывается с белками – на 12-14%, но для некоторых его производных связывание составляет 60% и более [7].

В период гестации, начиная с 6-8 недели беременности (пик достигается к 32 неделе), наблюдается увеличение на 40-50% объема плазмы крови, и на 20-30% эритроцитов [84]. Такой дисбаланс вызывает гемодилюцию и снижение уровня гемоглобина в крови. Во время беременности повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс на 30-50% (75% роста этих параметров происходит уже в I триместре) [59]. Патогенез увеличения объема крови до конца не ясен [129]. Снижению сосудистого сопротивления способствует появление маточного круга кровообращения с низким сопротивлением.

Основными белками в плазме, связывающимися с лекарственными средствами, являются альбумин и кислый альфа-гликопротеин, концентрация которых начинает уменьшаться во II триместре, достигая ко времени родов уровня 70-80% от нормальных значений [15]. Уменьшение уровня плазменных белков должно в результате приводить к росту объема распределения ( $V_d$ ) несвязанного препарата, параметр которого трудно напрямую измерить. Все это оказывают существенное влияние на распределение лекарственных средств.

*Метаболизм.* Большинство противоопухолевых препаратов являются пролекарствами, т.е. для получения активного действующего вещества

(метаболита) необходима биотрансформация в печени. Так, доксорубицин, является пролекарством, его активный метаболит – доксорубицинол [7]. Циклофосфамид не активен *in vitro*, активируется в организме в печени под действием микросомальных ферментов в результате образования в 4-гидроксициклофосфамид, который существует в равновесии со своим таутомером альдофосфамидом. Эти таутомеры подвергаются частично спонтанному, частично ферментативному преобразованию в неактивные и активные метаболиты (в частности в иприт и акролеин) [23].

Активность печеночной биотрансформации влияет на выраженность побочных эффектов: так, при метаболизме доксорубицина ферментативное восстановление и расщепление даунозаминового сахара приводит к образованию агликонов, что сопровождается образование свободных радикалов, которые могут обуславливать кардиотоксические эффекты [7]. Система цитохрома Р-450 (СYP) является основной окислительной системой метаболизма лекарственных средств в организме человека и играет важную роль в биотрансформации препаратов [20].

Тип конкретного изофермента, участвующего в метаболизме определенного лекарственного средства, зависит от химической структуры субстанции препарата [20]. Для одних ЛС биотрансформация происходит одним изоферментом, для других в изменении метаболического профиля участвует целый каскад изоферментов. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по ФК «маркерного» субстрата путем измерения концентрации неизмененного вещества и концентрации его метаболита в сыворотке или плазме крови. Под действием изоферментов СYP лекарственные средства превращаются в гидрофильные вещества и метаболиты, в результате чего скорость выведения почками данных соединений возрастает. В работе [86] показано, что в период гестации, повышается активность ферментов в системе цитохрома Р450 в печени (в частности фермента СYP3A4), которые участвуют в метаболизме ряда химиотерапевтических средств (в том числе доксорубицина и циклофосфамида). С увеличением активности ферментов происходит более интенсивное превращение пролекарства в активный метаболит. Активность печеночного метаболизма

напрямую влияет на эффективность терапии. Таким образом, биотрансформация лекарства в организме беременных пациенток происходит быстрее, чем у небеременных. В работе [44] авторы сообщают, что в III триместре высокая активность цитохрома P-450 CYP3A4 влияет на клиренс таксанов и антрациклинов, что приводит их к более короткому периоду полувыведения и более высокому клиренсу.

Во время беременности наблюдается увеличение печеночной гемодинамики с нарастанием биодоступности лекарственных препаратов [15].

Следует отметить, что чрезмерное превышение концентрации активного метаболита в крови увеличивает риск возникновения токсических эффектов. Напротив, при снижении активности ферментов пролекарство медленно трансформируется в активный метаболит, эффективность терапии снижается, лекарство выводится в неизменном виде, терапевтические концентрации препарата в крови не достигают целевых значений.

*Экскреция и элиминация.* Выведение лекарственных средств из организма зависит от почечной и печеночной элиминации. Процесс элиминации препарата, складывающийся из метаболизма и собственно экскреции, идет параллельно с процессом абсорбции.

Для доксорубина элиминация осуществляется, в основном, путем экскреции с желчью (40% дозы выводится с желчью в течение 5 дней), через почки выводится только 5-12% [7]. Известно, что у женщин с ожирением клиренс доксорубина значительно снижается, за счет увеличения объема распределения, эти же эффекты можно предположить у беременных женщин. Циклофосфамид напротив выводится почками в основном в форме метаболитов, однако 5-25% дозы выводится в неизменном виде, а также с желчью [23,7]. Во время беременности наблюдается увеличение почечного кровотока, повышение скорости клубочковой фильтрации (скорость увеличивается на 50% к 14 неделе беременности и к 36 недели несколько снижается) и рост клиренса креатинина [63]. Последнее приводит к снижению концентрации креатинина в сыворотке крови. Повышение почечного клиренса может значительно увеличить (на 20–65%) частоту

элиминации почечно очищенных препаратов, что приводит к сокращению периода полувыведения лекарственных средств [15].

Почки также участвуют в осморегуляции воды и натрия. Вазодилатирующее простагландины, предсердный натрийуретический фактор и прогестерон способствуют натрийурезу, тогда как альдостерон и эстроген способствуют удержанию натрия [41]. Повышенная скорость клубочковой фильтрации приводит к дополнительному истощению натрия, но высокий уровень альдостерона, который поглощает натрий в дистальном нефроне, компенсирует это истощение [41]. В результате этого происходит значительное задержка воды и натрия во время беременности, что приводит к накопительному удержанию почти грамма натрия и значительному увеличению общего количества воды в организме на 6–8 л, (в том числе до 1,5 л в объеме плазмы и 3,5 л в плоде, плаценте и амниотической жидкости). Этот «эффект разведения» приводит к умеренному снижению уровня натрия в сыворотке крови, а также к осмолярности сыворотки (нормальное значение осмолярности при беременности ~ 280 мОсм / л, а у небеременных женщин ~ 286–289 мОсм / л) [113]. Другим следствием увеличения объема воды в организме является снижение пиковых концентраций ( $C_{max}$ ) в сыворотке крови гидрофильных лекарств, имеющих относительно небольшой объем распределения.

Многие лекарства выводятся не только через почечную фильтрацию, но и посредством активного транспорта лекарств (транспортер органических анионов 1, транспортер органических катионов 2, Р - гликопротеин). Р - гликопротеин является эффекторным транспортером многих лекарств, который функционирует в качестве биологического барьера, вытесняя из клеток лекарства и токсины [117]. С увеличением срока беременности наблюдается повышение активности почечных транспортеров (в частности органических катионов и Р-гликопротеинов) [117].

Знания ФК лекарственных средств в организме беременных женщин дает возможность рационально подобрать препарат, определить разовую дозу и частоту введения препаратов и, в конечном итоге повысить эффективность применения лекарственных средств.

### Дозирование препаратов

Лекарственная токсичность препаратов зависит от дозы. Режим дозирования химиопрепаратов устанавливается индивидуально в зависимости от типа опухоли, стадии заболевания, программы лечения. Дозирование химиопрепаратов, как правило, рассчитывается исходя из площади поверхности тела ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ). Такой подход позволяет более точно определить дозу препарата при прохождении всего курса лечения.

Противоопухолевая терапия обычно включает в себя применение сложных химиотерапевтических препаратов, имеющих узкое терапевтическое окно (или терапевтический коридор) с небольшими границами между токсическим и терапевтическим воздействием [43]. Терапевтический коридор - диапазон концентраций лекарственного вещества, в пределах которого вещество реализует положительный фармакологический эффект.

Цель рациональной химиотерапии – получить максимальный лечебный эффект при минимальном побочном действии. Для оценки эффективности и безопасности терапии можно использовать различные способы мониторинга.

**Клинический мониторинг.** Применим, если эффект от терапии и побочные эффекты можно оценить напрямую у постели больного по данным клинического и лабораторного обследования. Однако данный способ мониторинга применим только относительно клинических случаев, когда промежуток времени между введением лекарства и его ожидаемым действием на организм ограничивается небольшим промежутком времени (от нескольких часов до нескольких суток) и не применим при оценке долгосрочных и отдаленных эффектов. При онкологических заболеваниях непосредственную оценку влияния химиопрепарата можно провести лишь в отношении нежелательных побочных явлений в момент введения препарата, при этом возможность оценить эффективность ХТ и отсроченные побочные эффекты отсутствует и требует длительного наблюдения.

**Фармакодинамический мониторинг.** Применим для оценки отсроченных эффектов терапии при невозможности непосредственной оценки клинического эффекта. Данный вид мониторинга применим для изучения последствий

противоопухолевого лечения. Он будет использован в настоящей работе для оценки влияния ХТ на плод и эффективности терапии в различных группах пациенток.

**Фармакокинетический мониторинг** (терапевтический лекарственный мониторинг - ТЛМ). ТЛМ позволяет определить концентрацию препаратов в биологических пробах организма (в основном, в плазме крови, реже - в моче, слюне и других биологических жидкостях) и для каждого пациента индивидуально и подобрать дозы лекарственных средств, позволяющие эффективно воздействовать на мишень и минимизировать побочные явления терапии [39,11]. Актуальность применения ТЛМ обусловлена тем, что имеется высокий уровень корреляции между концентрацией препарата в плазме и терапевтическим эффектом. ТЛМ в основном используется для наблюдения за лекарствами, имеющими узкий терапевтический коридор и лекарствами с выраженной нестабильностью ФК.

Ключевым вопросом при лечении беременных пациенток с онкологическими заболеваниями является вопрос оптимизации доз химиопрепаратов. Среди специалистов единого мнения по данной проблеме нет. В статье бельгийских исследователей [79] 2013 года приведены данные о результатах опроса практикующих врачей относительно выбора дозы химиопрепаратов для лечения женщин с онкологическими заболеваниями во время беременности. 52% врачей предложили при лечении использовать дозы химиопрепаратов, рассчитанные по индексу массы тела беременной пациентки, а 40% специалистов предложили рассчитывать дозы химиопрепаратов опираясь на индекс массы тела, который женщина имела до беременности. Снижение дозы химиопрепаратов на 10% предложили 7% специалистов. Val Hasselt JG et al. [120] рекомендовали проводить расчет дозы препаратов для лечения онкологического заболевания беременных пациенток аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток. Они предложили рассчитывать дозу исходя из фактической массы тела беременной женщины.

Существует большое разнообразие методов определения концентраций веществ в биологических жидкостях организма, но в клинической практике для

ТЛМ применяются лишь два: иммуноферментный и хроматографический [1]. В отношении противоопухолевых препаратов в настоящее время не разработаны стандартные тест-системы для иммуноферментного анализа, поэтому единственным перспективным методом оценки концентраций химиопрепаратов в плазме крови являются хроматографические методы. Среди хроматографических методов ТЛМ выделяют жидкостную хроматографию и газовую хроматографию [1]. Газовая хроматография имеет ряд существенных ограничений в силу требований к физическим свойствам тестируемых веществ (летучесть, термостабильность и др.), поэтому в рутинной практике применяется редко. Жидкостная хроматография чаще используется в рутинной практике. Самым распространенным является метод жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в УФ-диапазоне. Применимость этого метода ограничивается лишь тем, что сопутствующие некоторым химиопрепаратам вещества могут поглощать ультрафиолет и приводить к искажению результата измерения и поэтому для проведения исследования требуется сложная пробоподготовка.

Другим вариантом жидкостной хроматографии является высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС) [1]. Этот метод является наиболее современным и перспективным для проведения ТЛМ беременных с онкологическими заболеваниями, поскольку более универсален и позволяет работать с липофильными и гидрофильными, полярными и неполярными, летучими и жидкими, низкомолекулярными и высокомолекулярными веществами. Хроматомасс-спектрометрия позволяет в отсутствие полной тест-системы химиопрепарата, валидировав методику измерения для каждой молекулы препарата на чистой субстанции, определить концентрацию лекарства в биологической пробе [87,11]. В связи с этим ВЭЖХ-МС был выбран нами для ТЛМ химиопрепаратов у беременных женщин.

### **Токсическое действие химиопрепаратов при беременности**

Выраженность побочных эффектов и нежелательных явлений на течение беременности зависит от исходного статуса пациентки. Самое распространенное



заболевание во время беременности - анемия. Согласно данным различных авторов анемия наблюдается у 15%-30% беременных женщин [3]. Частота анемии в онкологической практике достигает 90% [19]. При сочетании двух вышеуказанных факторов предельное значение частоты анемии смещается еще выше.

Миелотоксический эффект химиотерапевтических препаратов приводит к развитию анемии и тромбоцитопении вскоре после начала лечения. При лечении анемии у беременных пациенток относительно безопасными являются эритропоэтин и препараты железа. При выраженной цитопении и при жизнеугрожающих ситуациях эффективным методом лечения является переливание свежемороженой плазмы и компонентов крови (эритроцитная масса, концентрат тромбоцитов). Однако трансфузия может сопровождаться гемолитическими реакциями, сепсисом, передачей вирусов гепатитов В и С и вируса иммунодефицита человека.

Беременность и послеродовой период являются гиперкоагуляционными состояниями с повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [82,74]. Риск развития ВТЭО у беременных женщин в 5 раз выше, чем у небеременных. После родов риск развития ВТЭО увеличивается сразу в 50 раз. Онкологическое заболевание увеличивает риск развития ВТЭО в четыре раза, а проведение ХТ - в 7 раз [80,99]. До настоящего времени нет достоверных данных о частоте развития ВТЭО при сочетании вышеперечисленных факторов.

Гиперкоагуляционное состояние при сочетании различных факторов риска ВТЭО и определенных условиях может привести к тромбозу плаценты, задержке роста плода, повышенному риску тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии [72]. Состояние повышенной активности свертывающей системы крови у пациенток с онкологическими заболеваниями в период гестации связано с образованием воспалительных цитокинов, адгезией опухолевых клеток к эндотелию и индуцированной беременностью прокоагулянтной активностью фагоцитов. Недавние исследования, показали, что к гиперкоагуляционному состоянию приводит так же высокая экспрессия гепариназы плацентой и опухолевыми клетками [105]. Для профилактики ВТЭО у беременных пациенток

применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ). НМГ являются безопасными во время беременности поскольку не проходят через плацентарный барьер [93,112].

Принцип действия различных химиотерапевтических препаратов один: цитотоксический эффект, в первую очередь на быстроразмножающиеся опухолевые клетки. Как правило, химиопрепараты вводятся внутривенно и, распространяясь по организму, оказывают влияние не только на раковые клетки, но и размножающиеся здоровые клетки в слизистых оболочках (репродуктивная система, рот, система пищеварения), красном костном мозге, волосяных фолликулах. Иногда повреждаются клетки нервной системы, легких, сердца и других органов. Повреждения здоровых клеток являются причиной возникновения тяжелых побочных эффектов (тошнота, рвота, аллергические реакции, высокий риск инфекционных осложнений).

В клинической практике химиотерапевтические препараты вызывают тяжелые побочные эффекты, которые во время беременности менее выражены [67]. Ослабить побочное действие химиопрепаратов позволяет поддерживающая терапия. В частности, противорвотные средства метоклопрамид и ондансетрон считаются безопасными препаратами в использовании у беременных пациенток [107,106]. Тератогенное действие трописетрона было показано в исследованиях на животных [42]. Применение анальгетиков (парацетамол, опиоиды, нестероидные противовоспалительные средства) со II триместра беременности считается безопасным, но при этом существует риск угнетения дыхания и закрытия артериального протока у плода [42]. Кортикостероидные препараты, антагонисты гистаминовых H1-H2-рецепторов и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, как правило, безопасны в использовании у беременных пациенток [48]. ХТ способна индуцировать нейтропению, в результате чего могут возникнуть различные инфекционные осложнения (бактериальные, грибковые, вирусные). Своевременная диагностика и лечение позволяют избежать осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. Наиболее безопасными и эффективными антиинфекционными препаратами являются пенициллины, цефалоспорины,

макролиды и ацикловир [133]. Применения аминогликозидов, фторхинолонов, тетрациклинов, флуконазола и ганцикловира следует избегать [37].

Van Calsteren et al. в своем исследовании 2010 года [52] установили, что у 54% беременных женщин при наличии онкологического заболевания происходят преждевременные роды. Авторы показали, что частота преждевременных родов увеличивается на 11,8% в случае проведения пациенткам противоопухолевого лечения [52]. В более поздней статье [65] исследователи показали, что в 88% случаев преждевременные роды обусловлены ятрогенным фактором (необходимость начать/продолжить противоопухолевое лечение) и лишь в 12 % случаев – роды наступали спонтанно. Спонтанные роды при ХТ могут быть спровоцированы ослаблением амнион-хориальной мембраны с последующим преждевременным разрывом плодных оболочек [72]. Кроме этого, спонтанные роды при противоопухолевом лечении могут быть вызваны активацией материнской гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, провоцирующей высвобождение окситоцина, который, в свою очередь, стимулирует развитие родов [72].

### **1.3 Роль плацентарного барьера в защите плода. Воздействие химиотерапии на здоровье детей**

Химиотерапевтические препараты, как известно, вызывают хромосомные разрывы, генные мутации, анеуплоидии и нарушения цикла клеток. Применение их в течение первых 10 дней после зачатия (оплодотворения / имплантации) приведет к явлению “все или ничего” [67,2]. В период органогенеза (с 10-го дня по 8 неделю беременности) цитотоксические лекарственные средства оказывают тератогенное действие на сердце, конечности, небо, нервную трубку, глаза и уши плода [114,73,67,124]. В I триместре беременности при лечении заболевания только одним препаратом частота пороков развития составляет 7-17%. При комбинации цитостатиков частота увеличением до 25% (частота пороков развития в общей популяции 4%) [73,67,121].

Степень тератогенного воздействия препаратов на плод определяется многими факторами: свойствами самого препарата, дозами и длительностью воздействия препарата, сроком беременности и индивидуальными особенностями плаценты.

Важную роль в механизме защиты плода от воздействия химиотерапевтических препаратов играет плацента. В системе мать-плацента-плод устанавливаются сложные взаимоотношения. Во время беременности между кровотоком матери и плода образуется связь, и плацента играет определяющую роль в обмене веществ (питательные вещества, лекарственные препараты, токсичные побочные продукты) между ними. Химиотерапевтические препараты из крови матери через плаценту могут диффундировать в кровь плода, но это не обязательно приведет к ярко выраженному негативному воздействию лекарства на плод. Препараты с высокой растворимостью в липидах, с низкой молекулярной массой и низкой способностью комплексообразования с белками плазмы имеют более высокий плацентарный перенос [103]. Плацента ингибирует или уменьшает прохождение препаратов с помощью различных механизмов [91,115,31].

На плаценте экспрессируется значительное число транспортеров лекарственных средств. К последним относятся транспортер серотонина, транспортер норэпинефрина, транспортер карнитина, транспортер равновесного нуклеозида-1, транспортеры монокарбоксилата, р-гликопротеин, белок устойчивости к раку молочной железы, и белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью [91,115]. Часть из них экспрессируются на апикальной мембране синцитиотрофобласта (с материнской стороны).

Трансплацентарный барьер снижает концентрацию химиотерапевтических агентов в крови плода. Van Calsteren et al [31,54,55] измеряли трансплацентарный перенос препаратов в крови бабуина. Они обнаружили значительное изменение в концентрации химиотерапевтических препаратов, при прохождении трансплацентарного барьера. Низкий процент трансплацентарной передачи имеют антрациклины и таксаны, и поэтому они сконцентрированы в кровотоке бабуина-матери. Концентрация антрациклинов и концентрация таксанов в крови бабуина-

плода составляют соответственно менее 10% и менее 2% от величины значений концентрации препаратов в крови бабуина-матери [54,46]. Гораздо больше переносятся через плаценту препараты на основе платины. Концентрация препаратов на основе платины в крови бабуина-плода составляет 55% от величины значений концентрации препаратов в крови бабуина-матери [44].

В преclinical исследованиях на моделях животных было показано, что таксаны (доцетаксел и паклитаксел) практически не проникают через трансплацентарный барьер [91]. Этот феномен может быть связан с повышенной секрецией плацентой р-гликопротеина – белка, обуславливающего множественную лекарственную устойчивость.

Процесс формирования плаценты завершается не раньше 14-й недели гестации и, поэтому, применение химиопрепаратов до этого срока может негативно отразиться на плоде [2,30].

Проведение ХТ со II триместра относительно безопасно (частота больших пороков развития 3%, малых - 7,5%) [48]. Но следует помнить, что в течение последних двух триместров беременности происходит развитие центральной нервной системы, органов зрения, гонад и кроветворной системы плода [124]. И, поэтому, такая беременность относится к группе высокого риска по внутриутробной задержке развития плода, антенатальной гибели плода, преждевременному разрыву плодных оболочек и преждевременным родам [42,106108]. Это влечет за собой потребность в регулярном мониторинге за состоянием здоровья плода.

Многие авторы [2,29] отмечают, что применение химиопрепаратов непосредственно перед родами может изменить функционирование кроветворных органов плода и вызвать тромбгеморрагические и септические осложнения у новорожденных. В работах [33,110,56] было показано, что у детей, рожденных у матерей, получавших ХТ во время беременности, сразу после рождения и в первые несколько недель жизни наблюдается транзиторная миелосупрессия, которая включает лейкопению и / или нейтропению с анемией и / или с тромбоцитопенией. В исследованиях Aviles et al [33] и Reynoso et al [110] транзиторная миелосупрессия

наблюдалась в 43% и 33% случаев соответственно, тогда как в работе Cardonick et al [56] - лишь в 4% случаев. Такое расхождение в данных, возможно, связано с тем, что в указанных исследованиях, интервал времени между сроком проведения последнего курса ХТ и сроком родоразрешения был разный. Кроме того, данные не были дифференцированы относительно программ лечения. Транзиторная миелосупрессия может привести к тяжелым инфекциям, и потому требуется систематический мониторинг за новорожденными из группы риска при рождении. При необходимости следует проводить поддерживающую терапию, включая переливание тромбоцитов, переливание эритроцитов, эритропоэтин и введение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Транзиторная миелосупрессия обратима в течении 2 – 10 недель и, как правило, в последствии не вызывает клинических осложнений [118]. У детей, рожденных у матерей, получавших ритуксимаб как уже говорилось ранее, наблюдается истощение В-клеток [98,58]. Однако это состояние обратимое и уровень В-клеток приходит в норму через 3-6 месяцев после рождения.

Стоит отметить, что адекватную метаболизацию и выведение лекарств при рождении у недоношенных детей ограничивает незрелая функция печени и почек.

Среди специалистов нет единого мнения о критериях выбора срока родоразрешения женщин с онкологическими заболеваниями. Ряд специалистов считает, что для проведения адекватного лечения пациентка обязательно должна быть родоразрешена досрочно. Высокая частота индукции родов и планового кесарева сечения является главной причиной высокой частоты рождения недоношенных детей у женщин с онкологическими заболеваниями. По данным разных работ [29,104,57] частота рождения недоношенных детей, у матерей, получавших во время беременности ХТ, колеблется от 35,6% до 67,1% (в общей популяции частота 4%).

В работе Шмакова Р.Г. и соавт. 2014 года [6] представлен анализ состояния здоровья 38 детей, рожденных у матерей с раком молочной железы. Было организовано наблюдение за двумя группами детей, рожденных у матерей с раком молочной железы. В первую группу вошли дети, матери которых получали

противоопухолевое лечение во время беременности, а во вторую группу дети, рожденных у матерей, не получавших ХТ. Большинство детей в обеих группах родились недоношенными. Наличие большого числа преждевременных родов было связано с необходимостью продолжить (для 1 группы) либо начать (для 2 группы) проведения противоопухолевого лечения. Было установлено, что основные заболевания у недоношенных детей связаны с дыхательными нарушениями, требующими респираторной поддержки (у 50% детей 1-й группы, 56% – для 2-й группы), и геморрагической болезнью (у 4,5% детей в 1-й группе). Пороки развития сердечно сосудистой системы в обеих группах не были обнаружены.

Изучению здоровья детей, рожденных у матерей, получавших ХТ во время беременности, посвящены работы [52,29,6]. Установлено, что недоношенные дети, рождённые в сроках <37 недель, могут иметь нарушения когнитивных функций. Авторы утверждают, что недоношенность более негативно сказывается на здоровье новорожденного ребенка, чем неблагоприятное воздействие на его организм ХТ в период нахождения в утробе матери. По их мнению, беременность пациенток с онкологическими заболеваниями необходимо пролонгировать к сроку доношенности плода даже в случае необходимости проведения дополнительного курса ХТ. Следует подчеркнуть, что исследования были сосредоточены на относительно небольших группах населения и полагались на опрос родителей. Авторы отметили, что их выводы не обязательно справедливы при всех видах рака и терапии. Они лишь позволяют утверждать, что наличие злокачественного заболевания не обязательно должно быть поводом к прекращению беременности из-за опасения негативного воздействия на плод противоопухолевого лечения.

Поскольку некоторые химиотерапевтические препараты обладают рядом токсических свойств и проникают через плаценту, противоопухолевое лечение может повлиять на рост плода. Результаты когортных исследований противоречивы: в одних сообщается о повышении риска рождения маловесных детей к сроку гестации (от 7% до 17%), в других влияние ХТ на рост плода не

обнаружено [26,52,29,1]. Такое разногласие, вероятно, связано с ведением пациенток с разными типами опухоли и использованием при этом разных программ лечения.

Предполагается, что ХТ может изменять факторы роста плаценты. Секвенирование всего транскриптома и иммуногистохимический анализ плаценты показал увеличение окислительного повреждения ДНК в плацентах, подвергнутых ХТ [123]. На рост плода могут оказывать влияние так же факторы, непосредственно обусловленные злокачественным заболеванием: изменения в рационе питания матери, анемия, тромбоз, психологический стресс. Этиология влияния ХТ и рака на рост плода требует дальнейшего исследования.

Сведений об отдаленных кардиологических, когнитивных, поведенческих и неврологических исходах развития детей, рожденных у матерей со злокачественными заболеваниями во время беременности, мало. Aviles et al была изучена электрокардиография детей (90 детей), подвергшихся воздействию антрациклинов во время нахождения в утробе матери [34]. Период наблюдения от рождения до 29 лет. Были выявлены небольшие различия в толщине межжелудочковой перегородки, во фракции выброса и фракционном укорочении некоторых диастолических параметров сердца. Авторы этой работы не обнаружили никаких доказательств сердечной патологии. По их мнению, отсутствие явной сердечной токсичности может быть объяснено низкой скоростью трансплацентарной передачи препарата.

Центральная нервная система (ЦНС) плода развивается в течение всей беременности и, потому, является основным органом мишеней химиопрепаратов. В недавнем исследовании Amant et al [29] были представлены результаты наблюдения нейрокогнитивных функций 70 детей (средний возраст 22,3 месяца), подвергшихся ХТ антенатально. Значимые нарушения развития были выявлены у всех двойняшек. Развитие остальных детей оказалось в пределах нормы. У большинства детей результаты тестов на когнитивное развитие (по оценкам шкал развития младенцев Бейли, теста интеллекта Векслера или теста невербального интеллекта Снейдерса-Обмена) были нормальными. Более низкие баллы



обнаруживались у недоношенных детей. Было установлено, что средний коэффициент интеллекта (IQ) увеличивается на 11,6 балла (95% ДИ 6,0-17,1) за каждый месяц увеличения продолжительности беременности ( $p < 0,0001$ ). Память и внимание не показали отклонений от нормы. Средние баллы за усвоение информации и экстернализацию поведения были в пределах нормы.

Как видим, последствия влияния ХТ, перенесенной ребенком в утробе матери, вызывают озабоченность и необходимость проведения дальнейших исследований.

Обобщая вышеизложенные данные, можно сделать вывод, что при лечении беременных женщин со злокачественными заболеваниями необходимо учесть:

1. Влияние физиологических изменений, происходящих в организме беременной пациентки, на ФК и ФД химиотерапевтических агентов и, следовательно, на эффективность ХТ и выраженность побочных эффектов терапии;
2. Возможность трансплацентарной передачи цитотоксической ХТ плоду;
3. Влияние ХТ на органогенез и физиологию всех систем организма плода, как внутриутробно, так и впоследствии на протяжении всей жизни.

Для построения эффективной тактики ведения беременности женщин с опухолевыми заболеваниями представляется необходимым провести крупные рандомизированные исследования, охватывающие наблюдения за пациентками и их детьми. Знания ФК лекарственных средств в организме беременных женщин даст возможность рационально подобрать препарат, определить разовую дозу и частоту введения препаратов и, в конечном итоге, повысить эффективность применения химиотерапевтических средств. В первую очередь, следует обратить внимание на пациенток с наиболее распространенными заболеваниями, такими как РМЖ и лимфомы, для лечения которых применяется ХТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн проведенного исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих).

В рамках запланированной работы в исследование были включены 548 женщин и 223 новорожденных, которые были разделены на 3 группы.

**1 группу (основная группа)** составили 155 беременных женщин, у которых лимфомы и РМЖ выявлены во время настоящей беременности (в 1 группе родилось 160 детей):

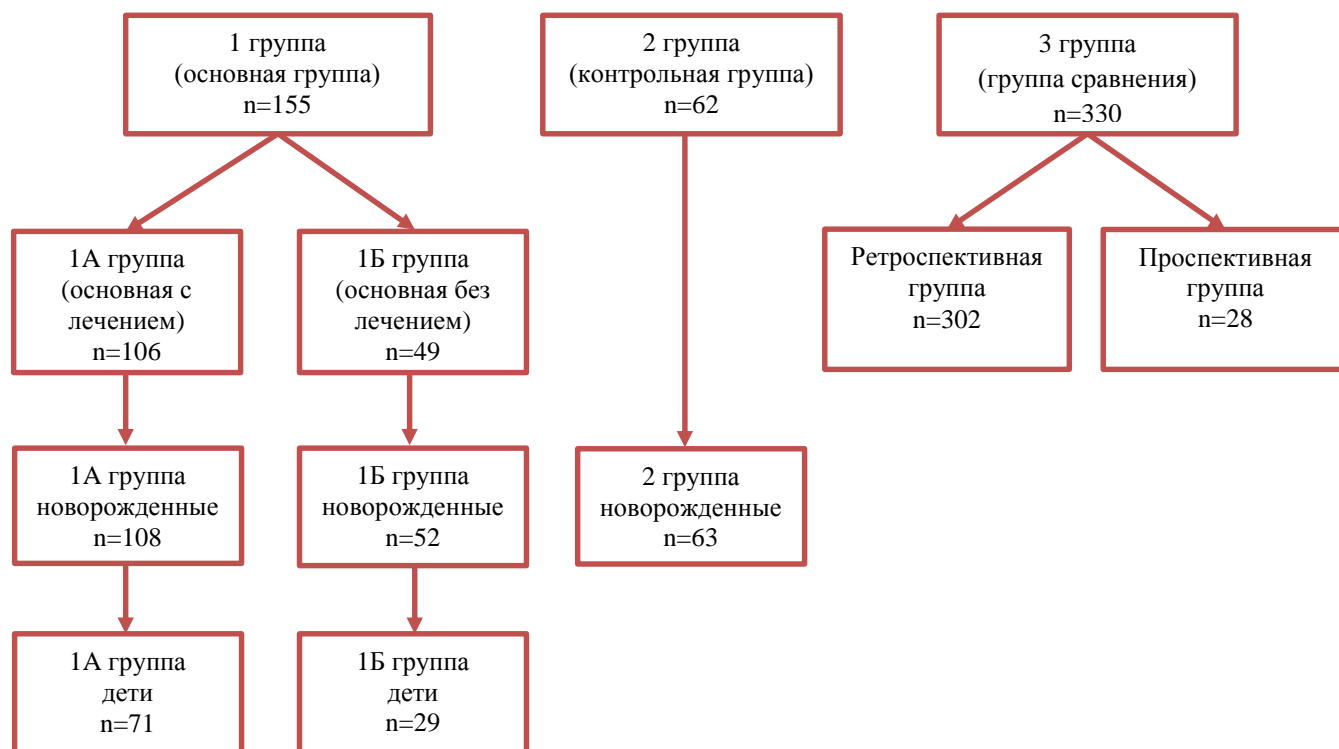
**1А подгруппа** – 106 пациенток с лимфомами и РМЖ, получавшие ХТ во время беременности (родилось 108 детей)

**1Б подгруппа** – 49 пациенток с лимфомами и РМЖ, не получавшие ХТ во время беременности (родилось 52 ребенка)

**2 группа (контрольная группа)** была сформирована из 62 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (родилось 63 ребенка). Контрольная группа была подобрана так, чтобы частота досрочного родоразрешения в ней была сопоставима с частотой преждевременных родов в основной группе (в 1А подгруппе частота преждевременных родов - 43,4%, в 1Б подгруппе – 57,2%). Такой подход позволил сравнить состояние здоровья детей (как доношенных так и недоношенных детей) в основной и контрольной группах.

**3 группу (группа сравнения)** составили 330 небеременных пациенток с лимфомами и РМЖ. Группа сравнения подразделяется на ретроспективную группу (n=302) и проспективную группу (n=28). Пациентки группы сравнения сопоставимы с беременными пациентками по возрасту, нозологическим формам заболевания размеру опухоли, стадии и агрессивностью заболевания, наличию очагов метастазирования.

Все женщины подписали информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.



**Рисунок 1.** Дизайн исследования

Обследование беременных женщин было проведено в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

Диагноз заболевания был установлен при помощи стандартных методов диагностики, прописанных в клинических рекомендациях по лечению злокачественных опухолей Российским обществом клинических онкологов (RUSSCO, 2018-2019 гг.) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO, 2015-2017 гг.).

Пациенткам с РМЖ во время беременности проводилась химиотерапия по следующим программам лечения: АС, FAC, FEC, паклитаксел. Ряду пациенткам с РМЖ также проводилось оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии либо радикальной резекции (в зависимости от объема и распространенности опухоли).

При лечении беременных с лимфомами использовались следующие программы лечения: АВVD, ВЕАСОРР-14, СОРР, СНОР, ЕРОСН и ее модификация DA-ЕРОСН, винбластин и ритуксимаб.

## **2.2 Методы исследования**

Все женщины и дети, включенные в исследование, прошли общеклиническое, клиничко-лабораторное, инструментальное обследование. Были использованы так же специальные методы диагностики.

### **2.2.1 Общеклинические методы исследования**

В ходе исследования был проведен подробный сбор анамнеза: наследственная предрасположенность к онкологическим заболеваниям, перенесенные инфекционные и соматические заболевания, оперативные вмешательства, гинекологические заболевания, исходы предыдущих беременностей, наступление и течение настоящей беременности.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»" на каждом приеме проводился акушерский осмотр пациенток.

Оценка побочного действия ХТ проводилась по шкале Карновского и ECOG-ВОЗ, а также по общему опроснику Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC QLQ - C30,

Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, изучались массо-ростовые показатели, структура заболеваемости детей при рождении, наличие пороков развития, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Дальнейший мониторинг состояния детей проводился в виде анкетирования родителей. Оценивалось их состояние здоровья на 1-ом году жизни и на момент опроса. При этом у недоношенных детей параметры оценивались с учетом их

постконцептуального возраста. Основными пунктами анкеты были: перенесенные и хронические заболевания, наличие профилактических прививок, оценка родителями физического и психического развития ребенка, успеваемость в школе, использование антибактериальной и иммунотерапии, данные эхокардиографии и клинико-лабораторных исследований, оценка здоровья детей специалистами (педиатр, невролог, стоматолог, окулист, хирург, ортопед).

**Таблица 1.** Анкета о состоянии здоровья ребенка

1. Ф.И.О. ребенка _____ пол ребенка _____
На каком сроке родился ребенок? _____
Проводилась ли химиотерапия у матери во время беременности? Если «Да», то чем? _____ Нет
2. Вес _____, рост _____ при рождении.
3. Возраст на момент опроса? _____
4. Болел ли ребенок на первом году жизни? Если «Да», то чем? _____ Нет
5. Проводились ли ребенку плановые профилактические прививки? Да Нет _____ (по какой причине)
6. Как часто ребенок болеет простудными заболеваниями? (подчеркните) 1 раз в месяц, 1 раз в 3 месяца, 1 раз в полгода, 1 раз в год, реже 1 раза в год.
7. Перенесенные заболевания на момент опроса _____
8. Состоит ли ребенок под наблюдением у врача по поводу какого-либо хронического заболевания? Если «Да», то какого? _____ Нет
9. Страдает ли ребенок болезнями сердца, сосудов? Если «Да», то какими? _____ Нет
10. Проводилась ли антибактериальная терапия с периода выписки домой до настоящего времени Если Да, то каким? _____ Нет
11. Проводилась ли иммунотерапия? Если Да, то причина? _____ Нет
12. Бывают ли у ребенка проявления аллергии? Если Да, то на что? Как это проявляется? _____ Нет
13. Посещал (ет) ли ребенок детский сад? Да/Нет
14. Занимается ли ребенок каким-либо активным видом спорта? Если Да, то каким? _____ Нет
15. Оценка физического развития (прибавка массы тела, вид вскармливания, сидение, ползание, хождение) _____
16. Оценка психического развития (улыбается, речь, интеллект), успеваемость в школе _____
Дополнительная информация о состоянии здоровья ребенка: _____

### 2.2.2 Клинико-лабораторное исследование

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н всем женщинам во время беременности, а также перед началом лечения, после каждого курса ХТ, перед родоразрешением и на 3 сутки после родов было проведено клинико-лабораторное обследование. Оно включало:

1. Клинический анализ крови с определением количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и других стандартных показателей.

2. Биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбумина, мочевины, глюкозы, общего и прямого билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

3. Проведение гемостазиограммы с определением уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинового время (АЧТВ), протромбинового индекса.

Всем новорожденным на 2 сутки жизни проводилась оценка показателей клинического анализа крови. При уровне гемоглобина ниже 150 г/л, показателе эритроцитов менее  $4,5 \times 10^{12}/л$ , и значении гематокрита менее 0,4 (при рождении) выставлялся диагноз анемия. При падении числа нейтрофилов ниже  $1,5 \times 10^9 /л$  - нейтропения. Был проведен анализ нейтрофильного индекса (отношение молодых форм нейтрофилов (сумма миелоцитов, юных, палочкоядерных) к их общему количеству и в норме не превышает 0,2).

### 2.2.3 Инструментальные методы исследования

Для оценки состояния плода использовались инструментальные методы обследования: УЗИ, доплерометрия и кардиотокография.

#### *Ультразвуковое исследование плода*

Исследование проводилось согласно стандартному протоколу с использованием аппаратов GE Voluson E8 (США), Hitachi HI VISION Preirus (Япония). Оценивались фетометрические показатели, анатомия плода, толщина и

структура плаценты, зрелость плаценты по критериям Grannum, характер околоплодных вод, состояние шейки матки.

#### *Допплерометрическое исследование*

При доплерометрическом исследовании с помощью ультразвуковых сканеров GE Voluson E8 (США), Hitachi HI VISION Preirus (Япония), Mindray DC-8 (КНР) оценивались параметры маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой доплеровской волны.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования проводились в стандартные сроки, перед началом лечения, после каждого курса ХТ.

#### *Кардиотокография*

Мониторирование за состоянием плода проводилось при помощи антенатальной кардиографии на аппаратах «Sonicaid Team» (Великобритания) и «УНИКОС-01». Оценивались параметры: базальный ритм, вариабельность, частота сердечных сокращений плода, количество акцелераций и их амплитуда, наличие децелераций, их амплитуда и характер. Всем женщинам это обследование проводилось с 33 недели беременности, после каждого курса ХТ, перед родами. Пациенткам, роды которых протекали через естественные родовые пути, оно проводилось также и интранатально.

Детям при рождении был проведен аудиологический скрининг, УЗИ головного мозга и внутренних органов (в том числе и сердца).

### **2.2.4 Специальные методы исследования**

Для исследования показателей лекарственных препаратов доксорубицин и циклофосфамид у пациенток с лимфомами и РМЖ отбирались образцы крови. Образцы крови были собраны в ЭДТА-содержащие пробирки. Плазму крови получали последовательным центрифугированием при 3000g в течение 10 минут при 4°C. Затем плазму осторожно переносили в полипропиленовые пробирки и хранили при температуре -80°C.

Анализ проводили на жидкостном хроматомасс-спектрометре Thermo Scientific TSQ Quantiva (США), с ионизацией электрораспылением (ESI). Колонка

«Hypersil GOLD 1.9 мкм, 2,1×50 мм» Thermo Scientific, (США). Подвижная фаза: А – 0,1% HCOOH в воде, В - ацетонитрил с 0.1% HCOOH, насос работал в градиентном. Время удерживания ДОКС – 3,47±0,2 мин, ЦФА -2,98±0,2 мин, внутреннего стандарта галоперидола (ГАЛ) – 4,26±0,2 мин, температура термостата колонки – 30<sup>0</sup>С. Объем вводимой пробы 5 мкл. Общее время разгонки 6 минут. Параметры работы масс-детектора были тщательно оптимизированы, детектор работал в режиме MRM при положительной полярности, детектор фиксировал переходы 544,18→397,11 для ДОКС, 260→140 для ЦФА и 376,2→165 для ГАЛ. Пробы готовили методом жидкостной экстракции. LLOQ (ДОКС) – 1 нг/мл, LLOQ (ЦФА) - 1 нг/мл. Для ДОКС калибровочная кривая была линейна в диапазоне 1-1000нг/мл, описывалась уравнением –  $y=0,022+0,006*X$ , коэффициент достоверности аппроксимации составил  $R^2=0.99$ , калибровочная зависимость для ЦФА была линейна в интервале 1-1000 нг/мл, описывалась уравнением  $y=0,16+0,13*x$  с  $R^2=0.99$ . Метод соответствовал всем требованиям к аналитическим методам, предъявляемым к таковым FDA(США).

### 2.2.5 Статистические методы обработки данных

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и статистических программ «IBM SPSS Statistics 21», «MedCalc Statistical».

Методы описательной статистики включали определение среднего значения со стандартным отклонением ( $M\pm SD$ ) при нормальном виде распределения данных. Для качественных показателей определялись доли и риски (%). Категориальные данные для сравнения двух и более групп и для определения значимых различий между ними оценивались с помощью теста  $\chi^2$  и теста Фишера с использованием таблиц сопряжения. Отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% [95% ДИ] использовались для сравнения бинарных данных. Методы параметрической статистики (t-тест для сравнения данных в 2-х группах, для множественного сравнения нескольких групп определялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони и ANOVA) использовали для оценки различий



в группах. Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и с интерквартильным размахом перцентили (Ме [25%; 75%]). Методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни) использовали для оценки различий в группах. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента корреляции Пирсона для нормального распределения и Спирмена описания распределений, не являющихся нормальными. При коэффициенте равном 0,1- 0,3 – корреляционная связь считалась слабой, 0,3-0,6 – средней, от 0,6 и выше – сильной.

**Клиническая часть работы** (ведение беременности и родов) выполнена в отделениях НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова: научно-поликлиническое отделение (руководитель – проф., д.м.н. В.Н. Прилепская); 1-е акушерское отделение патологии беременности (руководитель – к.м.н. К.А. Гладкова; 2-е акушерское отделение патологии беременности (руководитель – д.м.н. Н.К. Тетруашвили); акушерское отделение (руководитель – к.м.н. Э.Ю. Амирасланов); 1-е родильное отделение (руководитель – проф., д.м.н. О.Р. Баев); 2-е родильное отделение (руководитель – к.м.н. И.А. Ушакова); 1-е акушерское физиологическое отделение (руководитель – к.м.н. И.В. Мешалкина); 2-е акушерское физиологическое отделение (руководитель – к.м.н. А.А. Игнатьева); отделение функциональной диагностики (руководитель – д.м.н. А.И. Гус); 2-е патологоанатомическое отделение, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (руководитель – к.м.н. О.В. Ионов); отделение патологии новорожденных (руководитель – д.м.н. И.И. Рюмина); отделение новорожденных (руководитель – М.И. Макиева).

**Противоопухолевое лечение пациенток проводилось:** в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (руководитель – д.м.н. С.В. Хохлова); в отделении радиохирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» (зав.отделением – к.м.н. Р.К. Валиев); в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с

круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» (руководитель – к.м.н. С.К. Кравченко).

**Лабораторные исследования проводились:** в лаборатории по сбору и хранению биоматериалов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (руководитель – С.М. Муллабаева); в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр Психического Здоровья РАН» (руководитель – д.м.н. И.И. Мирошниченко).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

В соответствии с целью и задачами исследования, на первом этапе был проведен сравнительный анализ акушерских и неонатальных исходов беременностей у 217 пациенток. В **1 группу (основная группа)** вошли 155 беременных женщин, у которых лимфомы и РМЖ выявлены во время настоящей беременности, а также дети этих пациенток (в 1 группе родилось 160 детей). Основная группа была разделена на две подгруппы – 1А и 1Б. **Подгруппа 1А** – 106 пациенток с лимфомами и РМЖ, получавшие ХТ во время беременности (родилось 108 детей), **подгруппа 1Б** – 49 пациенток с лимфомами и РМЖ, не получавшие ХТ во время беременности (родилось 52 ребенка). Нами была сформирована **2 группа (контрольная группа)** из 62 соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (родилось 63 ребенка). Контрольная группа была подобрана так, чтобы частота досрочного родоразрешения в ней была сопоставима с частотой преждевременных родов в основной группе (в 1А подгруппе частота преждевременных родов - 43,4%, в 1Б подгруппе – 57,2%). Такой подход позволил сравнить состояние здоровья детей (как доношенных, так и недоношенных детей) в основной и контрольной группах.

#### 3.1.1 Клинико-анамнестическая характеристика

**Возраст** беременных пациенток, включенных в исследование, варьировался от 19 до 44 лет (Таблица 2). Средний возраст беременных в 1А подгруппе составил  $32,3 \pm 5,5$ , в 1Б подгруппе -  $30,6 \pm 5,8$ , во 2 группе -  $30,9 \pm 5$  и достоверно не различался ( $p=0,096$ ). Возраст пациенток при постановке диагноза злокачественного заболевания у беременных с РМЖ составила  $34,4 \pm 4,7$  лет (от 24 до 44 лет), с ЛХ  $26,4 \pm 4,2$  лет (от 19 до 34 лет), а с НХЛ  $30,7 \pm 3,9$  лет (от 23 до 40 лет). В основной группе количество женщин в возрасте старше 30 лет составляло 59,4%.

**Антропометрические показатели** пациенток в группах 1А, 1Б и 2 представлены в Таблице 2. Средний рост и вес женщин в группах достоверно не

различался ( $p=0,524$  и  $p=0,099$ ). ИМТ у пациенток в 1А и 1Б подгруппах был сопоставим, а во 2 группе был статистически значимо ниже, чем у пациенток в 1Б подгруппе ( $p=0,017$ ).

**Таблица 2.** Возраст и антропометрические показатели

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Возраст, лет	32,3±5,5	30,6±5,8	30,9±5	0,096
Рост, см	165,4±5,9	165,1±4,4	166,1±4,8	0,524
Масса, кг	73,3±11,7	74,4±11,4	70,1±10,8	0,099
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7±3,8	27,3±3,9	25,3±3,9	<b>0,017</b>

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

Из **семейного анамнеза** беременных пациенток особое внимание уделялось наличию онкологических заболеваний у ближайших родственников (Таблица 3). В основной группе (1А и 1Б) злокачественные заболевания у ближайших родственников встречались чаще (35,8% и 30,6% соответственно), чем в контрольной группе (14,5%), при этом  $p=0,012$ . Отметим, что РМЖ в семье (мама, бабушка, сестра) встречался только у пациенток в основной группе: в 1А подгруппе - 12,3%, в 1Б подгруппе - 4,1%.

Таким образом, пациентки в основной группе имели наследственную предрасположенность к развитию онкологических заболеваний.

**Таблица 3.** Онкологическая отягощенность семейного анамнеза

Наследственность	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Не отягощена	68 (64,2%)	34 (69,4%)	53 (85,5%)	<b>0,012</b>
Отягощена	38 (35,8%)	15 (30,6%)	9 (14,5%)	<b>0,012</b>
Из них рак молочной железы	13 (12,3%)	2 (4,1%)	-	<b>0,007</b>

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Показатели **менструальной функции** (возраст менархе, длина менструального цикла, длительность менструации, регулярность цикла) у пациенток всех трех групп статистически значимо не различались (Таблица 4).

**Таблица 4.** Анализ менструальной функции

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Возраст менархе, лет*	13,1±1,2	12,7±1	13±1,8	0,410
Длительность менструации, дней*	5,3±1,1	5,3±1,1	5±0,7	0,158
Длина цикла, дней*	28,3±1,9	28,1±1,9	28,3±1,9	0,775
Регулярность цикла**	103 (97,2%)	45 (91,8%)	57 (91,9%)	0,158

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

\*\* Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин представлена в Таблице 5. Анализ данных позволяет сделать вывод о том, что основными заболеваниями в группах наблюдения являются заболевания органов зрения, болезни желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Достоверных различий в структуре соматических заболеваний в исследуемых группах не выявлено.

**Таблица 5.** Структура экстрагенитальной патологии

Заболевания	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Заболевания верхних дыхательных путей (бронхит, бронхиальная астма)	9 (8,5%)	3 (6,1%)	3 (4,8%)	0,647
Заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, ринит, отит, тугоухость)	8 (7,5%)	4 (8,2%)	7 (11,3%)	0,700
Заболевания сердечно- сосудистой системы (ПМК, ХАГ)	7 (6,6%)	4 (8,2%)	6 (9,7%)	0,771
Заболевания желудочно- кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь, ДЖВП, холецистит, хронический панкреатит)	21 (19,8%)	15 (30,6%)	8 (12,9%)	0,070
Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит и пиелонефрит, МКБ)	23 (21,7%)	11 (22,4%)	10 (16,1%)	0,627

Заболевания щитовидной железы (эутироидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	2 (1,9%)	5 (10,2%)	3 (4,8%)	0,072
Заболевания органов зрения (миопия, астигматизм)	28 (26,4%)	8 (16,3%)	17 (27,4%)	0,322
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	11 (10,4%)	1 (2%)	8 (12,9%)	0,123

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

ПМК- пролапс митрального клапана, ХАГ- хроническая артериальная гипертензия,

ДЖВП- дискинезия желчевыводящих путей, МКБ- мочекаменная болезнь

В структуре **гинекологической заболеваемости**, представленной в Таблице 6, лидирующую позицию занимают доброкачественные заболевания шейки матки: в 1А подгруппе эктопия шейки матки составила 41,5%, в 1Б подгруппе – 42,8% и во 2 группе – 33,9% ( $p=0,541$ ). Бесплодие в анамнезе в 1А подгруппе наблюдалось в 4,7% случаев, в 1Б подгруппе – 12,2% и во 2 группе – 11,3% ( $p=0,173$ ). В группах исследования в структуре гинекологической патологии не были обнаружены статистически значимые различия. Исключение составляет частота наблюдения фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). ФКМ достоверно чаще встречалась у пациенток основной группе (9,4% и 18,4% случаев в 1А и 1Б подгруппах соответственно). У женщин 2 группы ФКМ – 1,6% ( $p=0,011$ ).

**Таблица 6.** Структура гинекологических заболеваний

Заболевания	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия)	44 (41,5%)	21 (42,8%)	21 (33,9%)	0,541
Дисфункция яичников	1 (0,9%)	1 (2%)	2 (3,2%)	0,541
СПКЯ	5 (4,7%)	3 (6,1%)	1 (1,6%)	0,457
Миома матки	16 (15,1%)	2 (2%)	9 (14,5%)	0,131
Опухолевидные образования придатков матки (кисты яичников)	6 (5,7%)	5 (10,2%)	9 (14,5%)	0,155
Эндометриоз/аденомиоз	1 (0,9%)	1 (2%)	3 (4,8%)	0,265
Хронический сальпингоофорит	9 (8,5%)	1 (2%)	4 (6,4%)	0,316
ФКМ	10 (9,4%)	9 (18,4%)	1 (1,6%)	<b>0,011</b>

Генитальный герпес	3 (2,8%)	1 (2%)	-	0,418
Бесплодие в анамнезе	5 (4,7%)	6 (12,2%)	7 (11,3%)	0,173

Данные представлены как абсолютные значения и %,  $\chi^2$ -тест

СПКЯ - синдром поликистозных яичников, ФКМ - фиброзно-кистозная мастопатия

При анализе **акушерского анамнеза** выявлено, что во всех трех группах каждая вторая пациентка была первородящей: в 1А подгруппе – 50,9%, в 1Б подгруппе – 51% и во 2 группе – 59,7% ( $p=0,510$ ). Это обстоятельство является важным аргументом у женщины в стремлении сохранения данной беременности, даже с диагностированным онкологическим заболеванием. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, в 1А подгруппе составила 1,9%, в 1Б подгруппе - 8,2%, во 2 группе – 8,1% ( $p=0,113$ ). Частота прерывания предыдущих беременностей у пациенток исследуемых групп также статистически значимо не различалась (Таблица 7).

**Таблица 7.** Репродуктивный анамнез

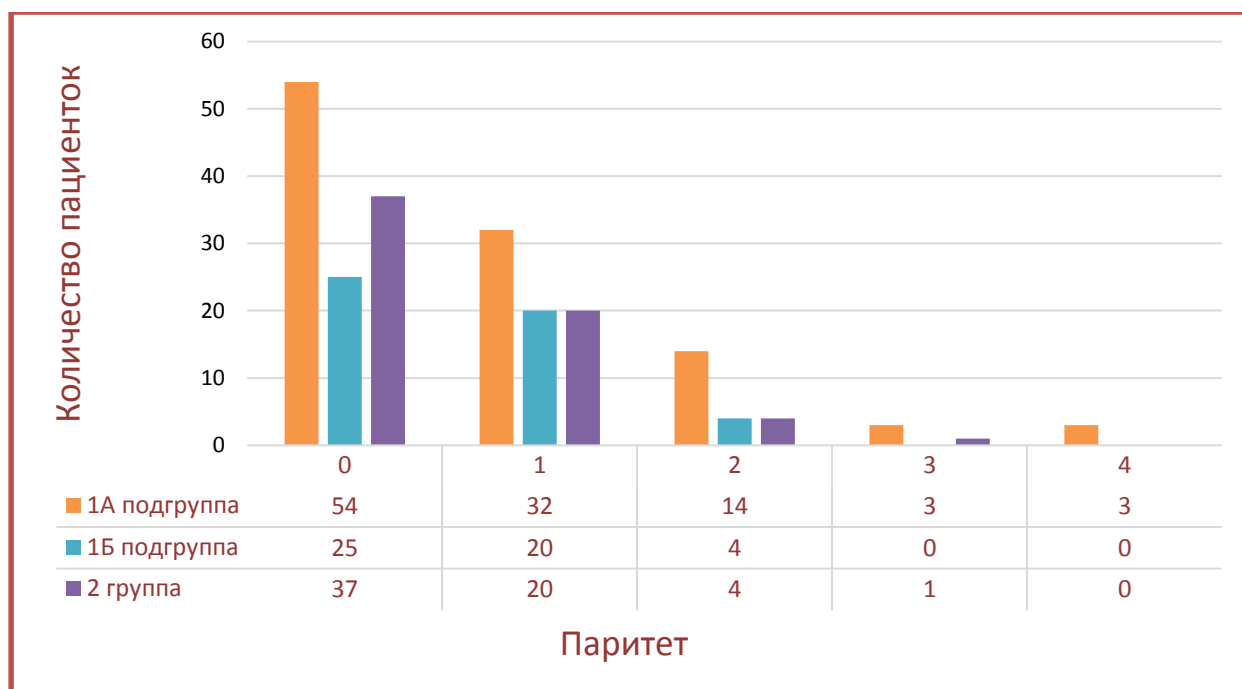
Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Среднее количество беременностей*	2 [1;3]	2 [1;2]	2 [1;3]	0,064
Первобеременные первородящие**	37 (34,9%)	20 (40,8%)	27 (43,6%)	0,510
Повторнобеременные первородящие**	17 (16%)	5 (10,2%)	10 (16,1%)	0,595
Повторнобеременные повторнородящие**	52 (49,1%)	24 (49%)	25 (40,3%)	0,510
Беременности после ЭКО**	2 (1,9%)	4 (8,2%)	5 (8,1%)	0,113
Искусственный аборт в анамнезе**	21 (19,8%)	7 (14,3%)	13 (20,9%)	0,635
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе**	12 (11,3%)	2 (4,1%)	9 (14,5%)	0,197
Неразвивающаяся беременность в анамнезе**	19 (17,9%)	4 (8,2%)	10 (16,1%)	0,282
Внематочная беременность**	1 (0,9%)	-	1 (1,6%)	0,677
Паритет*	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0,085

\*Данные представлены медианой и перцентильями Me [25%; 75%]; ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

На Рисунке 2 представлена структура распределения пациенток по паритету родов. Количество родов у пациенток в 1А подгруппе варьировалось от 0 до 4, в 1Б подгруппе - от 0 до 2, во 2 группе - от 0 до 3. Медиана паритета родов во всех трех группах равнялась 0 [0;1]. В основной группе, как было указано чуть выше, у половины женщин со злокачественным заболеванием до настоящей беременности не было детей. Один ребенок был у каждой третьей женщины. Двух и более детей имели 18,9% пациенток в 1А подгруппе и 8,2% женщин в 1Б подгруппе.



**Рисунок 2.** Распределение женщин по паритету

Приведенные данные свидетельствуют о том, что каждая вторая пациентка с онкологическими заболеваниями была первородящей и находилась в возрасте старше 30 лет. Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), была отмечена у 3,9% пациенток (у 6 из 155 пациенток) основной группы и у 8,1% женщин в контрольной группе (у 5 из 62 женщин). Поскольку данные показатели в группах исследования достоверно не отличаются ( $p=0,2$ ), можно говорить об отсутствии влияния программы ВРТ на развитие опухолевого процесса. Для женщин из основной группы характерно наличие ФКМ и наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям.



### 3.1.2 Онкологическая характеристика заболеваний у пациенток

В исследование вошли пациентки с наиболее распространенными типами опухолей во время беременности – РМЖ и лимфомы.

РМЖ в нашем наблюдении был диагностирован во время беременности у 91 пациентки. Важно отметить, что в 97,8% случаев опухоль впервые была обнаружена самими пациентками, а не при плановом осмотре врачом. Указанное обстоятельство говорит об отсутствии онкологической настороженности у акушеров-гинекологов в женских консультациях. Диагностика онкологического заболевания включала инструментальные методы исследования и молекулярно-генетический анализ. Частота стороны поражений опухоли (справа/слева) в подгруппах 1А и 1Б статистически значимо не различалась ( $p=0,630$ ). У одной пациентки в 1А подгруппе был выявлен метакронный (двусторонний) РМЖ.

На основании обследований (патоморфологического и молекулярно-биологического) была составлена молекулярно-генетическая характеристика РМЖ (Таблицы 8). В обеих группах у пациенток наиболее часто наблюдался тройной негативный тип опухоли: в 1А подгруппе – 37,2% случаев, в 1Б подгруппе - 57,2% ( $p=0,104$ ). Частота обнаружения умеренно- и низкодифференцированного РМЖ у пациенток в подгруппах 1А и 1Б статистически значимо не различалась ( $p=0,093-1,000$ ). Высоко дифференцированный инвазивным рак был диагностирован только у одной женщины (1,4%) из 1А подгруппы.

**Таблица 8.** Молекулярно-генетическая характеристика РМЖ (n=91)

Группы	1А подгруппа (основная с лечением) n=70		1Б подгруппа (основная без лечения) n=21		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Высоко дифференцированный инвазивный рак БДУ, люминальный тип А	1	1,4%	0	-	0,582
Умереннодифференцированный РМЖ БДУ, люминальный тип В (Her2-негативный)	14	20%	4	19%	0,924
Умереннодифференцированный РМЖ БДУ, люминальный тип В (Her2-позитивный)	19	27,1%	2	9,5%	0,093
Низкодифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, Her2-позитивный (не люминальный)	10	14,3%	3	14,3%	1,000

Низкодифференцированный инвазивный РМЖ БДУ, тройной негативный тип БДУ	26	37,2%	12	57,2%	0,104
--	----	-------	----	-------	-------

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест  
БДУ- без дополнительных уточнений

Результаты обследования позволили определить стадии онкологического заболевания пациенток по классификации TNM. Данные распределения пациенток по стадиям РМЖ в подгруппах 1А и 1Б представлены в Таблице 9. Наиболее часто у пациенток подгрупп 1А и 1Б встречалась II стадия (IIA и IIB) заболевания ( $p=0,335$ ). Частота выявления РМЖ III стадии в подгруппах 1А и 1Б (также как I и II стадии) статистически значимо не различалась (в 1А подгруппе - 37,2% случаев, в 1Б подгруппе – 38,1%,  $p=0,937$ ). Наличие метастазов (IV стадия) чаще наблюдалось у пациенток 1Б подгруппы ( $p=0,044$ ).

**Таблица 9.** Распределение пациенток по стадиям РМЖ

Стадии рака		1А подгруппа (основная с лечением) n=70		1Б подгруппа (основная без лечения) n=21		p-value	
		Абс.	%	Абс.	%		
<b>I</b>	<b>T1N0M0</b>	<b>3</b>	<b>4,3%</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0,335</b>	
IIA	T1N1M0	0	-	1	4,8%		
	T2N0M0	14	20%	4	19%		
IIB	T2N1M0	18	25,7%	3	14,3%		
	T3N0M0	7	10%	2	9,5%		
<b>Итого II стадии</b>		<b>39</b>	<b>55,7%</b>	<b>10</b>	<b>47,6%</b>		<b>0,335</b>
IIIA	T1N2M0	0	-	0	-		
	T2N2M0	4	5,8%	3	14,3%		
	T3N1M0	3	4,3%	1	4,8%		
	T3N2M0	3	4,3%	2	9,5%		
IIIB	T4N0M0	3	4,3%	0	-		
	T4N1M0	2	2,8%	1	4,8%		
	T4N2M0	3	4,3%	1	4,8%		
IIIC	T1N3M0	0	-	0	-		
	T2N3M0	5	7,2%	0	-		
	T3N3M0	2	2,8%	0	-		
	T4N3M0	1	1,4%	0	-		
<b>Итого III стадии</b>		<b>26</b>	<b>37,2%</b>	<b>8</b>	<b>38,1%</b>	<b>0,937</b>	
<b>IV</b>	<b>M1</b>	<b>2</b>	<b>2,8%</b>	<b>3</b>	<b>14,3%</b>	<b>0,044</b>	

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Следующей группой онкологических заболеваний являлись лимфомы, которые были выявлены у 64 женщин. Все лимфомы делились на ЛХ и НХЛ. ЛХ является заболеванием с более благоприятным прогнозом, менее агрессивным

течением и возможностью более длительному пролонгированию беременности без лечения, меньшими побочными эффектами ХТ как на плод, так и на мать при проведении лечения во время беременности, а также значительно меньшими ВТЭО, чем при НХЛ.

У беременных с ЛХ превалировал гистологический вариант опухоли – нодулярный склероз I и II типа (85,4%). При НХЛ наиболее распространенными были диффузная В-крупноклеточная лимфома (34,8%) и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (30,4%). Относительно небольшую группу пациенток с НХЛ составляли беременные женщины с фолликулярной лимфомой (8,7%), В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны (8,7%), анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK-позитивная) (4,3%), диффузной мелкоклеточной лимфомой (4,3%), лимфомой Беркитта (4,3%), и волосатоклеточным лейкозом (4,3%).

Распределение пациенток с лимфомами по гистологическим вариантам заболевания представлена в Таблице 10.

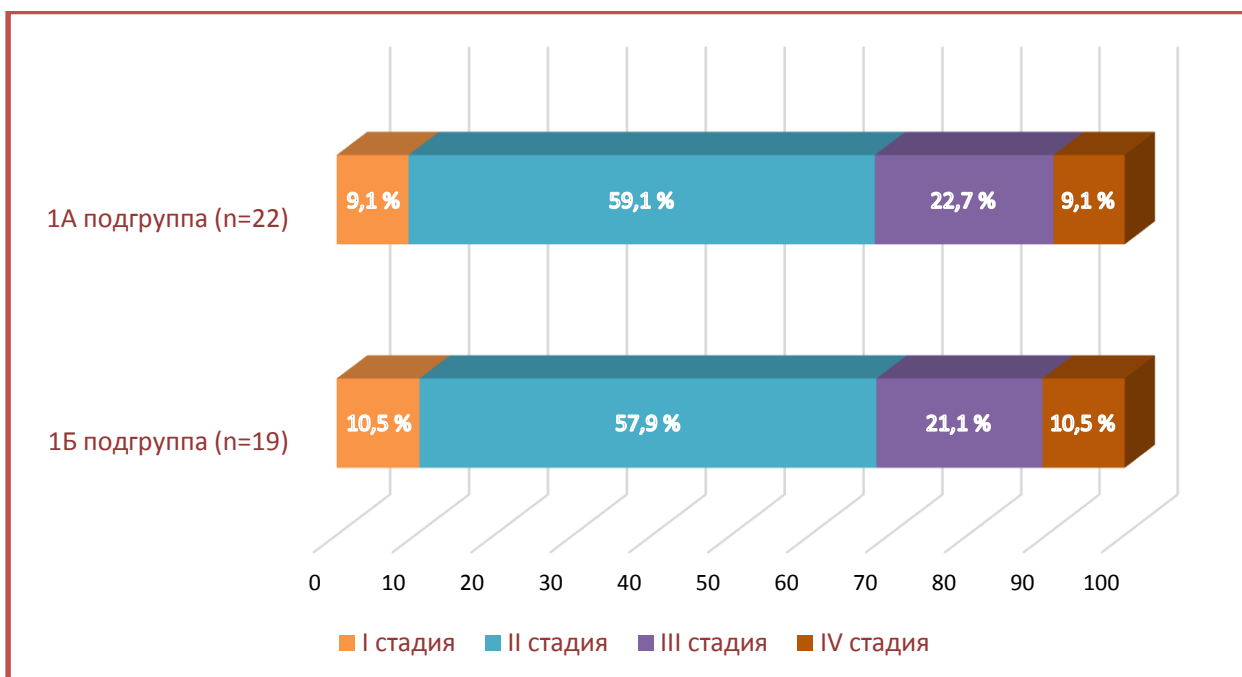
**Таблица 10.** Распределение пациенток с ЛХ и НХЛ по гистологическим вариантам

Гистологический вариант	1А подгруппа (основная с лечением) n=36		1Б подгруппа (основная без лечения) n=28		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Варианты лимфомы Ходжкина</b>	<b>19</b>	<b>52,8%</b>	<b>22</b>	<b>78,6%</b>	<b>0,033</b>
Нодулярный склероз	17	47,2%	18	64,3%	
Смешанноклеточный вариант	2	5,5%	4	14,3%	
<b>Варианты неходжкинской лимфомы</b>	<b>17</b>	<b>47,2%</b>	<b>6</b>	<b>21,4%</b>	<b>0,033</b>
Диффузная В- крупноклеточная	8	22,2%	0	-	
Первичная медиастинальная В-крупноклеточная	5	13,9%	2	7,1%	
Фолликулярная	0	-	2	7,1%	
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (желудка, селезенки)	0	-	2	7,1%	

Диффузная мелкоклеточная	1	2,8%	0	-
Анапластическая крупноклеточная (ALK-позитивная)	1	2,8%	0	-
Лимфома Беркитта	1	2,8%	0	-
Волосатоклеточный лейкоз	1	2,8%	0	-

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

На Рисунке 3 представлена диаграмма распределения по стадиям заболевания 41 пациентки с лимфомами (из них 36 пациенток с ЛХ и 5 женщин с НХЛ). Отметим, что информации о стадии заболеваний всех 64 пациенток с лимфомами нет. Отсутствие сведений связано с тем, что проведения стадирования заболевания во время беременности затруднено (сложности ультразвуковой визуализации забрюшинных лимфоузлов при больших сроках беременности, отсутствие возможности выполнения компьютерной томографии), а после родоразрешения не информативно. В обеих группах распределение заболевания по стадиям практически не отличаются. Наиболее часто у пациенток диагностировали II стадию заболевания.



**Рисунок 3.** Распределения по стадиям заболевания у пациенток с лимфомами (n=41)

Время диагностики злокачественного заболевания во время беременности представлены в Таблице 11. Анализ показал, что у 105 женщин из основной группы (67,7% от числа всех пациенток с РМЖ и лимфомами) заболевание было выявлено во II триместре беременности (в 1А подгруппе в 77,3% случаев, в 1Б подгруппе - 46%,  $p < 0,001$ ). Если заболевание диагностировали в III триместре беременности (20 пациенток из 1А и 1Б подгрупп), то в большинстве случаев (у 16 пациенток – 80%) противоопухолевое лечение было отложено на послеродовой период ( $p < 0,001$ ). Медиана выявления онкологического заболевания во время беременности для 1А и 1Б подгрупп составила 19 (14;24) недель и 22,5 (16;28) недель соответственно (РМЖ и лимфомы)

**Таблица 11.** Срок беременности при диагностике заболевания

Триместры	1А подгруппа (основная с лечением) n=106		1Б подгруппа (основная без лечения) n=49		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
I	20	18,9%	10	20,4%	0,822
II	82	77,3%	23	46,9%	<b>&lt;0,001</b>
III	4	3,8%	16	32,7%	<b>&lt;0,001</b>

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

У 151 пациентки (96,8%) заболевание было выявлено впервые во время наступившей беременности. У 4-х пациенток с ЛХ и у одной с РМЖ во время наступившей беременности был выявлен рецидив заболевания. У одной из них рецидив произошел через 10 лет после окончания противоопухолевой терапии, у остальных - через 2-3 года после лечения. В группе пациенток с ЛХ наблюдался один случай наступления беременности на фоне проведения лучевой терапии (1,4%).

Исходя из выше изложенного, можно заключить, что онкологические заболевания у беременных пациенток выявляются преимущественно во II триместре беременности. Чаще всего это заболевание II стадии. Пролонгирование беременности без проведения необходимого лечения может ухудшить прогноз заболевания, а незамедлительное родоразрешение к рождению глубоко недоношенного ребенка.

### 3.1.3 Противоопухолевое лечение во время беременности

Программа лечения онкологического заболевания и тактика ведения беременности зависели от типа опухоли, стадии заболевания и срока беременности и подбирались пациентке совместно онкологами/гематологами и акушерами-гинекологами. Противоопухолевая терапия была отложена на послеродовой период у 49 пациенток (РМЖ – 21 пациентки, ЛХ - 22, НХЛ - 6). Тактика отложенного противоопухолевого лечения применялась к пациенткам, у которых заболевание было выявлено в III триместре беременности или при диагностировании индолентных и медленно прогрессирующих опухолей. Во время беременности лечение было проведено 106 пациенткам (с РМЖ – 70 женщин, с ЛХ - 19, с НХЛ - 17).

Противоопухолевое лечение состояло либо из неоадьювантной ХТ (при РМЖ и лимфомах) либо из оперативного лечения с последующим проведением адьювантной ХТ (при РМЖ) во время беременности. Неоадьювантная ХТ была проведена 81,1% женщин (50 пациенток с РМЖ, 36 - с лимфомами), а оперативное лечение с последующей адьювантной ХТ 18,9% женщин (20 пациенток с РМЖ).

Оперативное лечение проводилось только пациенткам с РМЖ преимущественно во II триместре беременности (в 60% случаев). В I триместре хирургическое лечение было проведено 35% пациенток. Лишь в одном случае (5%) операция была проведена в III триместре (в 28 недель). Медиана срока беременности при проведении операции составила 17 [12;24] недель. В 45% случаев операции проводились в объеме радикальной мастэктомии, в 55% - радикальной резекции. Оперативное лечение обязательно включало адекватное обезболивание в интраоперационном и послеоперационном периодах. Использовались комбинированный эндотрахеальный наркоз, наркотические анальгетики (промедол, трамал) и нестероидные противовоспалительные средства (перфалган, кетонал, акупан, дексалгин). Следует особо подчеркнуть, что после проведения оперативного этапа лечения в I и II триместрах, нами не были отмечены случаи угрозы прерывания беременности, а также угрозы преждевременных родов.

Пациенткам с РМЖ во время беременности проводилась химиотерапия по следующим программам лечения:

**АС:** доксорубицин – 60 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

**ФАС:** фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

**ФЕС:** фторурацил – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, эпирубицин (фарморубицин) – 50-100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

Повторный курс ХТ программ АС, ФАС и ФЕС проводился через 21 день.

**Паклитаксел** - 80 мг мг/м<sup>2</sup> в/в еженедельно.

При лечении беременных с лимфомами использовались следующие программы лечения:

Монохимиотерапия **винбластином** 10 мг/м<sup>2</sup> в/в каждые 7 дней.

**ABVD:** доксорубицин - 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, блеомицин - 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, винбластин - 6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, дакарбазин - 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день. Начало очередного курса на 29-й день.

**BEACOPP-14:** циклофосфамид - 650 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доксорубицин - 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, блеомицин - 10 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день, винкристин - 2 мг/м<sup>2</sup> в/в в 8-й день, этопозид - 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-3 день, прокарбазин - 100 мг/м<sup>2</sup> перорально в 1-7 день, преднизолон - 80 мг/м<sup>2</sup> перорально в 1-7 день. Начало следующего курса на 15-й день.

**СОРР:** циклофосфамид - 25 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, винкристин - 6 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 15-й день, прокарбазин - 100 мг/м<sup>2</sup> перорально в 1-й и 15-й день, преднизолон - 40 мг/м<sup>2</sup> перорально в 1-5 день. Начало очередного курса на 29-й день.

**СНОР:** циклофосфамид - 750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, доксорубицин - 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, винкристин - 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, преднизолон - 40 мг/м<sup>2</sup> перорально в 1-5 день. Начало следующего курса на 22 день.

**ЕРОСН:** циклофосфамид - 750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 5-й день, доксорубицин - 10 мг/м<sup>2</sup> в/в непрерывная инфузия в течение 24 часов в 1-4 день, винкристин - 0,4 мг/м<sup>2</sup> в/в непрерывная инфузия в течение 24 часов в 1-4 день, этопозид - 50 мг/м<sup>2</sup> в/в

непрерывная инфузия в течение 24 часов в 1-4 день, преднизолон - 60 мг/м<sup>2</sup> перорально 2 раза в сутки в 1-5 день. Начало следующего курса на 15-й день.

**DA-EPOCH** (Dose-adjusted EPOCH) – программа EPOCH, при которой дозы химиопрепаратов корректируются в течении всего курса лечения, и зависят от переносимости терапии, уровня лейкоцитов и тромбоцитов в крови пациентки. При хорошей переносимости терапии дозы этопозида, доксорубицина и циклофосфида увеличивают. При плохой переносимости снижают дозы только препарата циклофосфамид.

Для лечения беременных пациенток с В-клеточной НХЛ использовались программы лечения (CHOP и EPOCH/DA-EPOCH) в сочетании с моноклональными анти-CD20 антителами (**ритуксимаб** 375 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день).

Согласно рекомендациям ESMO 2013 года антиэстрогены (тамоксифен), препараты таргетной терапии (трастузумаб) и антиметаболиты во время беременности не применялись.

Программы ХТ и частота их применения во II-III триместрах при лечении пациенток 1А подгруппы представлена в Таблице 12.

Пациенткам 1А подгруппы ХТ проводилась только во II-III триместрах беременности. Если заболевание диагностировано в I триместре, то лечение начинали со II триместра при тщательном мониторинговании за онкологическим процессом. Для пациенток с РМЖ и при неoadъювантном и при адъювантном режимах лечения, основной программой терапии была АС (84,3%). При ЛХ почти в половине случаев (52,6%) использовалась программа АВVD. Пациенткам с ЛХ в 26,3% случаев проводилась монокимиотерапия винбластином. Каждая вторая пациентка (52,9%) с НХЛ получала лечение по программе EPOCH и ее модификация DA-EPOCH. В 23,5% использовалась программа CHOP. В 35,3% случаев для лечения пациенток с НХЛ применялся ритуксимаб (использовался с программами EPOCH/DA-EPOCH и CHOP).

Отметим, что в 90,6% случаев в программах лечения использовались алкилирующие препараты (циклофосфамид или дакарбазин), которые неизбежно вызывают угнетение костномозгового кроветворения с развитием анемии,



лейкопении и тромбоцитопении, подавление иммунитета, повреждение кожи, алопеции и мукозит слизистых оболочек. Препарат антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубин), обладающий кардиотоксичностью, применялся в 89,6% случаев.

Медиана проведения 1 курса ХТ составила 24 [19;28] недели, 2 курса - 27 [22;30] недель, 3 курса - 28 [24;32] недель, 4 курса - 29 [25;32] недель, 5 курса - 30 [28;32] недель, 6 курса - 31 [29;32] неделя, 7 курса – 32 [30;34] недели.

Число, проведенных курсов ХТ, варьировалось: при РМЖ от 1 до 14 курсов (до 4-х курсов программа АС с последующим лечением таксанами) медиана составила 4 [2;5]; при ЛХ от 1 до 7, медиана равняется 3 [2,25;5]; при НХЛ от 1 до 6 курсов, медиана - 3,5 [2,75;5,25]. Как видим из таблицы 12, пациенткам чаще всего проводилось от 2 до 4 курсов ХТ.

**Таблица 12.** Частота применения программ лечения

				Абс.	%
<b>Химиотерапия n=86</b>	Программы	РМЖ n=50	АС	45	90%
			ФАС	1	2%
			ФЕС	1	2%
			из них совместно с таксанами	4	8%
			только таксаны	3	6%
		ЛХ n=19	ABVD	10	52,6%
			BEACOPP-14	3	15,8%
			Винбластин	5	26,3%
			СОРР	1	5,3%
		НХЛ n=17	VACOP-B	3	17,7%
			С	1	5,9%
			СНОР	4	23,5%
			ЕРОСН/ DA-ЕРОСН	9	52,9%
			из них совместно с ритуксимабом	6	35,3%
		Число курсов ХТ	1		8
	2		17	19,8%	
	3		18	20,9%	
	4		17	19,8%	
	5		8	9,3%	
	6		10	11,6%	
	более 6		8	9,3%	
Сроки	2 триместр		54	62,8%	
	3 триместр		32	37,2%	
Программы	РМЖ	АС	14	70%	

<b>Оперативное лечение + химиотерапия n=20</b>		ФАС	5	25%
		их них совместно с таксанами	4	20%
		только таксаны	1	5%
	Число курсов ХТ	1	1	5%
		2	2	10%
		3	1	5%
		4	6	30%
		5	2	10%
		6	3	15%
	Сроки ХТ	более 6	5	25%
		2 триместр	18	90%
		3 триместр	2	10%
	Сроки оперативного лечения	1 триместр	7	35%
2 триместр		12	60%	
3 триместр		1	5%	

Всем женщинам, получавшим противоопухолевое лечение во время беременности, проводилась профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными гепаринами.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что пациенткам с лимфомами и РМЖ почти во всех случаях в программах противоопухолевого лечения использовались алкилирующие средства и препараты антрациклинового ряда (в 90,6% и 89,6% случаев). Химиотерапию проводили исключительно со II триместра беременности вплоть до 35 недели, тогда как хирургическое лечение проводилось с ранних сроков гестации до 28 недель.

### **3.2 Особенности течения беременности, родов и послеродового периода**

Нами был проведен анализ данных о течении беременности, родов и послеродового периода всех женщин, включенных в наше исследование.

Сведения о течении беременности пациенток основной и контрольной групп представлены в Таблице 13. Анализ данных Таблицы 13 позволяет выделить ряд особенностей. На ранних сроках гестации беременность пациенток (всех групп), довольно часто, осложнялась токсикозом легкой и средней степени тяжести. Угроза прерывания беременности (угрожающий ранний/поздний выкидыш; угрожающие преждевременные роды) наблюдалась у пациенток 1А подгруппы в 28,3% случаев, 1Б подгруппы - 36,7% случаев, 2 группы – 56,4% случаев.

Достоверных различий в данных показателях между подгруппами 1А и 1Б нет ( $p>0,1$ ). Анемия различной степени тяжести в 1А группе встречалась в 2 раза чаще (60,4% случаев), чем в 1Б и 2 группах (34,6% и 22,6 случаев соответственно) ( $p=0,003$  и  $p<0,001$ ). Преэклампсия развилась у двух пациенток (1,8%) в 1А подгруппе и у двух пациенток (4,1%) в 1Б подгруппе ( $p=0,423$ ). Задержка роста плода (ЗРП) на фоне плацентарной недостаточности развилась только у пациенток основной группы: в 1А подгруппе - 4,7% случаев, в 1Б подгруппе - 2% ( $p=0,422$ ). Нарушение МПК и ФПК одинаково часто зарегистрировано во всех трех группах ( $p>0,4$ ). Маловодие отмечалось также в группах 1А, 1Б и 2 (в 10,8%, 8,2% и 3,2% случаев,  $p>0,09$ ).

Частота обнаружения гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, субклинического гипотиреоза и внутрипеченочного холестаза беременных во всех группах статистически значимо не различалась ( $p>0,1$ ).

**Таблица 13.** Особенности течение беременности

Заболевания		1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p1 p2 p3
Ранний токсикоз		38 (35,8%)	16 (32,6%)	21 (33,9%)	0,698 0,796 0,893
Угроза прерывания беременности		23 (21,7%)	15 (30,6%)	30 (48,4%)	0,231 <b>&lt;0,001</b> 0,059
Угроза преждевременных родов		9 (8,5%)	8 (16,3%)	16 (25,8%)	0,147 <b>0,003</b> 0,229
Анемия	легкой степени	52 (49,1%)	16 (32,6%)	13 (21%)	<b>0,003</b> <b>&lt;0,001</b> 0,158
	средней степени	9 (8,5%)	1 (2%)	1 (1,6%)	
	тяжелой степени	3 (2,8%)	-	-	
Отеки беременных		5 (4,7%)	1 (2%)	11 (17,7%)	0,422 <b>0,006</b> <b>0,009</b>
Истмико-цервикальная недостаточность		8 (7,5%)	1 (2%)	14 (22,6%)	0,173 <b>0,006</b> <b>0,002</b>
Субклинический гипотиреоз		9 (8,5%)	1 (2%)	6 (9,7%)	0,129 0,795

				0,101	
Гестационный сахарный диабет	6 (5,7%)	3 (6,1%)	7 (11,3%)	0,909 0,188 0,346	
Внутрипеченочный холестаза беременных	2 (1,9%)	1 (2%)	1 (1,6%)	0,949 0,898 0,867	
Гестационная артериальная гипертензия	4 (3,8%)	1 (2%)	2 (3,2%)	0,571 0,854 0,703	
Хроническая артериальная гипертензия	3 (2,8%)	-	-	0,235 0,182 1,000	
Преэклампсия	умеренной степени	1 (0,9%)	2 (4,1%)	-	0,423 0,277
	тяжелой степени	1 (0,9%)	-	-	0,109
Задержка роста плода	5 (4,7%)	1 (2%)	-	0,422 0,083 0,259	
Маловодие	11 (10,8%)	4 (8,2%)	2 (3,2%)	0,665 0,095 0,254	
Многоводие	2 (1,9%)	2 (4,1%)	1 (1,6%)	0,423 0,898 0,426	
Нарушение кровотоков ФПК и МПК	3 (2,8%)	2 (4,1%)	1 (1,6%)	0,682 0,618 0,426	

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп 1А и 1Б; p2 – сравнение групп 1А и 2; p3 – сравнение групп 1Б и 2

В 1А подгруппе в 1,9% (у двух женщин с лимфомой) случаев на фоне проведения ХТ беременность осложнилась пневмоцистной пневмонией. В 0,9% (одна пациентка с лимфомой) случаев наблюдалось развитие граммотрицательного сепсиса. У одной пациентки (0,9%) с НХЛ из 1А подгруппы развился правосторонний массивный гидроторакс. На фоне проведения ХТ у 35,3% пациенток (у 6 из 17 женщин) с НХЛ и 5,3% пациенток (у 1 из 19 женщин) с ЛХ, даже несмотря на антикоагулянтную терапию, беременность осложнялась тромбозами вен (в месте постановки внутривенного катетера) различной локализации (яремной, полой, бедренной и подвздошной). В 1Б подгруппе у одной пациентки с НХЛ (лимфома желудка из клеток маргинальной зоны) на 30 неделе беременности разилось желудочное кровотечение.

Отметим, что высокая частота развития анемии у пациенток, получавших химиопрепараты, была ожидаема, поскольку лечение методами ХТ связано с использованием лекарственных средств, подавляющих гемопоэз. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что среди имеющихся у женщин основной группы онкологических заболеваний, наиболее тромbogenно опасными является НХЛ. Пациенткам с НХЛ требуется непрерывное введение нефракционированных гепаринов.

Данные о сроках родоразрешения беременных женщин, находящихся под нашим наблюдением, сведены в Таблицу 14. Своевременными родами завершилось 56,6% беременностей в 1А подгруппе, 42,8% - в 1Б подгруппе и 59,7% - во 2 группе ( $p=0,171$ ).

Родоразрешение на сроках от 26 до 34 недель (ранние и очень ранние преждевременные роды) было произведено у 9,4 % женщин в 1А подгруппе, у 8,2% пациенток – в 1Б подгруппе и у 8,1% - во 2 группе ( $p=0,942$ ). На сроках от 34 до 37 недель (поздние преждевременные роды) роды произошли у 34% пациенток в 1А подгруппе, у 49% женщин в 1Б подгруппе и у 32,2% во 2 группе ( $p=0,133$ ).

Медиана срока родоразрешения в 1А подгруппе составила 37 (35;38) недель, в 1Б подгруппе - 36 (35;38) недель и во 2 группе – 38 (35;39) недель. В подгруппах 1А и 1Б медиана срока родоразрешения достоверно не различалась ( $p=1,000$ ), тогда как в 1Б подгруппе данный показатель статистически ниже, чем во 2 группе ( $p=0,034$ ).

В 81,1% случаев (у 60 из 74 пациенток) досрочные роды в основной группе (1А и 1Б) были обусловлены требованием онкологов начать/продолжить противоопухолевое лечение вне беременности, в 10,8% случаев – преждевременным излитием околоплодных вод, в 1,4% случаев – преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), а в 6,7% случаев - другими причинами (ухудшение состояния плода, нарастание тяжести ПЭ, подозрение на несостоятельность рубца, нарастание тяжести внутрипечёночного холестаза).

**Таблица 14.** Срок родоразрешения

Срок беременности	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Медиана срока родоразрешения*	37 [35;38]	36 [35;38]	38 [35;39]	<b>0,023</b>
Очень ранние преждевременные роды (22- 27,6 недель)**	1 (0,9%)	-	-	0,589
Ранние преждевременные роды (28-33,6 недель)**	9 (8,5%)	4 (8,2%)	5 (8,1%)	0,995
Поздние преждевременные роды (34-36,6 недель)**	36 (34%)	24 (49%)	20 (32,2%)	0,133
Своевременные роды**	60 (56,6%)	21 (42,8%)	37 (59,7%)	0,171

\*Данные представлены медианой и перцентильями Me [25%; 75%]; ANOVA

\*\* Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

В Таблице 15 представлена информация об оперативном родоразрешении пациенток 1А, 1Б и 2 групп. Путем операции кесарево сечение в 1Б подгруппе достоверно чаще родоразрешали пациенток (71,4%), чем в 1А (50,9%) и 2 (46,8%) группах ( $p=0,017$  и  $p=0,01$ ). Показанием к досрочному оперативному родоразрешению у пациенток основной группы (40,7% и 60% в 1А и 1Б подгруппах соответственно) было заключение онколога о незамедлительном начале более агрессивного противоопухолевого лечения. Основным акушерским показанием к оперативному вмешательству в основной группе было наличие у пациентки рубца на матке (16,7% и 14,3% в 1А и 1Б подгруппах соответственно,  $p=0,764$ ). Во 2 группе показаниями к операции кесарево сечение было наличие у пациентки рубца на матке в 41,4% случаев, преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) в сочетании с неготовностью мягких родовых путей в 34,5% случаев и острая гипоксия плода в 13,9% случаев.

**Таблица 15.** Показания к оперативному родоразрешению и частота кесарева сечения

Заболевания	1А подгруппа (основная с лечением) n=54	1Б подгруппа (основная без лечения) n=35	2 группа (контрольная) n=29	p1 p2 p3

Заключение онколога о необходимости родоразрешения (в сочетании со сроком гестации < 37 недель и неготовностью родовых путей к родам)	22 (40,7%)	21 (60%)	-	0,076 <b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
<b>Акушерские показания</b>				
Рубец на матке после кесарева сечения/миомэктомии	9 (16,7%)	5 (14,3%)	12 (41,4%)	0,764 <b>0,014</b> <b>0,015</b>
ПИОВ, неготовность родовых путей к родам	1 (1,8%)	1 (2,9%)	10 (34,5%)	0,755 <b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
Отягощенный соматический анамнез	2 (3,8%)	-	1 (3,4%)	0,250 0,953 0,269
Неправильное положение плода	5 (9,3%)	2 (5,7%)	1 (3,4%)	0,544 0,330 0,670
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2 (3,8%)	1 (2,9%)	-	0,829 0,295 0,359
Нарушение состояния плода по данным функциональных методов обследования	2 (3,8%)	-	-	0,250 0,295 1,000
Острая гипоксия плода в родах	1 (1,8%)	1 (2,9%)	4 (13,9%)	0,755 <b>0,030</b> 0,105
Аномалии родовой деятельности	1 (1,8%)	-	-	0,419 0,461 1,000
Клинически узкий таз	1 (1,8%)	-	-	0,419 0,461 1,000
Краевое/предлежание плаценты	1 (1,8%)	-	-	0,419 0,461 1,000
Двойня	1 (1,8%)	2 (5,7%)	1 (3,4%)	0,325 0,652 0,670
Другие (нарастание тяжести ПЭ, холестаза, крупный плод, 5кратное обвитие пуповины, анатомически узкий таз)	6 (11,1%)	2 (5,7%)	-	0,385 0,063 0,191

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп 1А и 1Б; p2 – сравнение групп 1А и 2; p3 – сравнение групп 1Б и 2

ПЭ – преэклампсия, ПИОВ - преждевременное излитие околоплодных вод

Вышеизложенное свидетельствует о том, что в основной группе большинстве случаев (81,1% случаев) причиной досрочного родоразрешения пациенток послужило заключение онколога. Такая тактика (родоразрешение на сроке 34-35 недель) активно применялась вплоть до 2013 года. В дальнейшем (с 2014 года) тактика ведения беременности изменилась – пациентки во время беременности подвергаются дополнительным курсам ХТ, а беременность пролонгируется до доношенного срока. Единственным показанием к досрочному родоразрешению является ухудшение состояния здоровья пациентки и заключение специалиста о необходимости безотлагательно начать терапию, несовместимую с беременностью.

В Таблице 16 представлены данные о эволюции тактики ведения беременности пациенток с лимфомами и РМЖ.

**Таблица 16.** Эволюция тактики ведения беременности пациенток с лимфомами и РМЖ

	1А подгруппа		1Б подгруппа		1 группа	
	до 2013 (n=30)	с 2014 (n=76)	до 2013 (n=29)	с 2014 (n=20)	до 2013 (n=59)	с 2014 (n=96)
Медиана срока родоразрешения*	35,5 [34-37]	37 [36-38]	36 [34-37]	38 [36-39]	36 [34-37]	37 [36-38]
p-value	<b>0,003</b>		<b>0,002</b>		<b>&lt;0,001</b>	
Досрочное родоразрешение**	18 (60%)	28 (36,8%)	22 (75,9%)	7 (35%)	40 (67,8%)	35 (36,5%)
p-value	<b>0,031</b>		<b>0,005</b>		<b>&lt;0,001</b>	
Кесарево сечение**	19 (63,3%)	35 (46,1%)	24 (82,6%)	11 (55%)	43 (72,9%)	46 (47,9%)
p-value	0,109		<b>0,035</b>		<b>0,003</b>	

\*Данные представлены медианой и перцентилиями Me [25%; 75%]; Критерий Манна-Уитни

\*\* Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Так частота преждевременного родоразрешения в основной группе до 2013 года составляла 67,8%, а с 2014 по 2019 года – 36,5% ( $p < 0,001$ ). Частота проведения кесарева сечения снизилась с 72,9% до 47,9% случаев ( $p = 0,003$ ).

Данные об осложнениях в родах и кровопотерях в родах представлены в Таблицах 17 и 18 соответственно. Преждевременное излитие околоплодных вод в подгруппе 1А наблюдалось в 2 раза чаще, чем в подгруппе 1Б ( $p = 0.219$ ). Каких-



либо других существенных отличий осложнений в родах и кровопотерях в родах у пациенток основной (1А и 1Б) и контрольной групп не выявлено.

**Таблица 17.** Осложнения в родах

Заболевания	1А подгруппа (основная с лечением) n=52	1Б подгруппа (основная без лечения) n=14	2 группа (контрольная) n=33	p-value
Преждевременное излитие околоплодных вод	16 (30,8%)	2 (14,3%)	11 (33,3%)	0,400
Слабость родовой деятельности	1 (1,9%)	-	1 (3%)	0,795
Острая гипоксия плода	1 (1,9%)	-	1 (3%)	0,795

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

**Таблица 18.** Кровопотеря в родах, мл

	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Самопроизвольные роды	253,8 ±79,7	250 ±61,2	286,8 ±147,4	0,344
Кесарево сечение	639,8±110,1	668,6±169,4	641,4±187,6	0,649

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

Осложнения, наблюдавшиеся в послеродовом периоде у пациенток, систематизированы и представлены в Таблице 19. В группах исследования не обнаружены различия в частоте развития кровотечения в послеродовом периоде и развитии анемии.

**Таблица 19.** Осложнения в послеродовом периоде

Заболевания		1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Кровотечение	раннее	1 (0,9%)	-	-	0,591
	позднее	1 (0,9%)	-	1 (1,6%)	0,677
Анемия		58 (54,7%)	22 (44,9%)	29 (46,8%)	0,426

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Таким образом, можно сделать вывод о том, что проведение ХТ у беременных пациенток приводит к увеличению частоты развития анемии различной степени тяжести и частоты развития (в основном у пациенток с НХЛ) катетер-ассоциированных венозных тромбозов. Частота остальных осложнений, возникающих во время беременности, не зависит от наличия онкологического заболевания. Одной из важных проблем пациенток с онкологическими заболеваниями является высокая частота случаев досрочного родоразрешения. Новый подход к ведению беременности способствовал существенному снижению количества случаев досрочного (в 1,9 раз) и оперативного (в 1,5 раз) родоразрешения.

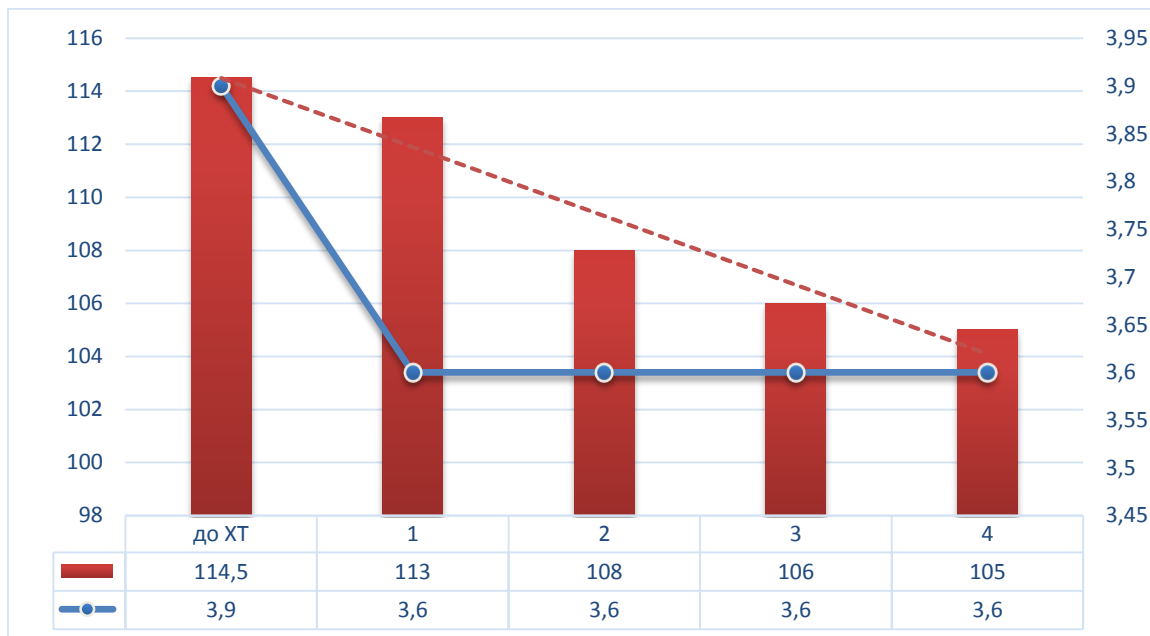
### **3.3 Влияние химиотерапии на показатели периферической крови беременных пациенток**

Как известно, химиопрепараты обладают побочными действиями. В первую очередь при ХТ повреждаются клетки, для которых характерны быстрый рост и деление. Помимо опухолевых клеток, такими свойствами обладают и клетки костного мозга. Токсическое действие химиопрепаратов на систему кроветворения, довольно часто, приводит к лейкопении, анемии, тромбоцитопении и другим нарушениям гемопоэза. Угнетение кроветворения обычно достигает своего пика через 10-15 дней после проведения ХТ. Система гемопоэза восстанавливается обычно через 21 день после приема препаратов.

Нами было изучено влияние ХТ на показатели биохимического профиля и системы гемостаза периферической крови беременных пациенток (1А подгруппа). Наблюдения осуществлялись перед началом проведения ХТ и после каждого курса лечения. Результаты представлены в Таблице 20.

Из Таблицы 20 и Рисунка 4 видно, что уровень гемоглобина и количество эритроцитов снижалось по мере увеличения количество курсов ХТ (с 114,5 г/л до 105 г/л и с  $3,9 \times 10^{12}/л$   $3,6 \times 10^{12}/л$  соответственно). Такая тенденция обусловлена миелосупрессивным действием химиопрепаратов. Переливание компонентов крови (эритроцитарная масса) было проведено 3 пациенткам (2,8%) с выраженной

анемией. Антианемическая терапия применялась только в случаях снижения (после проведения противоопухолевого лечения) уровня гемоглобина ниже 90 г/л при условии снижения дефицита сывороточного железа. Во всех остальных случаях уровень гемоглобина восстанавливался без проведения дополнительного лечения.



**Рисунок 4.** Динамика уровня гемоглобина и количество эритроцитов до и после каждого курса ХТ

После проведения ХТ у пациенток (1А подгруппа) наблюдалось динамическое снижение количества лейкоцитов. На фоне проведения ХТ (независимо от числа курсов ХТ) количество тромбоцитов в крови оставалось неизменным. Биохимические показатели крови, в том числе печёночные ферменты, также оставались в пределах нормативных значений.

**Таблица 20.** Динамика показателей крови до и после курсов ХТ в 1А подгруппе

Показатели	исходный уровень	после 1 курса	после 2 курса	после 3 курса	после 4 курса	p-value
Лейкоциты, $10^9/л$	9 [7,4;10,4]	7,7 [5,3;9,9]	7,7 [5,7;9,1]	6 [4,5;9]	6,6 [4,2;10,1]	<b>0,026</b>
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,9 [3,6;4,2]	3,6 [3,5;3,9]	3,6 [3,4;3,9]	3,6 [3,4;3,8]	3,6 [3,6;3,7]	<b>0,000</b>
Гемоглобин, г/л	114,5 [104;121]	113 [105;117]	108 [102;115]	106 [99;114]	105,5 [99;114]	0,986
Тромбоциты, $10^9/л$	244 [192;288]	269,5 [220;314]	237 [192;325]	236 [190;279]	243,5 [192;317]	0,637
Общий белок, г/л	66,9 [63;71]	63,8 [61;67,5]	64 [61;66,5]	63,4 [61,4;65,5]	62,6 [59,3;65,6]	0,105

Общий билирубин	6,5 [4,8;8,4]	5 [4;6,8]	4,7 [3;6,4]	4,9 [3,6;6,6]	5,5 [4,4;7,5]	0,099
Мочевина	2,5 [2;3,6]	2,6 [2,3;3,5]	2,6 [2,3;3,5]	2,6 2,2;3,1]	2,3 [2;2,8]	0,724
Креатинин	56 [50,9;64,8]	55,7 [46;61]	60 [47,3;69]	55,7 [46,5;66,4]	56 [48,7;64]	0,642
АСТ	18,2 [14,2;25,7]	17,2 [15;20,4]	17,9 [13,3;21,2]	16,3 [13,9;21,5]	18,4 [14,2;30,5]	0,477
АЛТ	16,7 [13,1;27]	15,9 [12,7;24]	17,7 [10,8;25,2]	14,8 [11,6;19,7]	15,5 [9,5;25,9]	0,407
Фибриноген	4,7 [4,1;5,5]	5,1 [4,3;5,6]	4,8 [4,1;5,6]	5,2 [4,6;5,9]	5,9 [5,3;6,4]	0,345
АЧТВ	28,9 [25,4;33,2]	28 [26,2;30]	27,8 [26,4;29]	27 [25,1;29,3]	27,7 [24,8;29,6]	0,553

Данные представлены медианой и перцентилями Ме [25%; 75%]; Критерий Вилкоксона

Мы сравнили показатели периферической крови беременных пациенток (1А подгруппа) после каждого курса ХТ с показателями крови небеременных женщин с теми же заболеваниями. В Таблице 21 представлены разности медиан (%) показателей крови до и после курсов ХТ беременных и небеременных пациенток. При сравнении разности медиан (%) показателей крови у беременных и небеременных пациенток (до и после курсов ХТ) оказалось, что уровень эритроцитов и гемоглобина после проведения 2 курса ХТ у небеременных пациенток статистически значимо ниже, чем у беременных женщин. Между курсами ХТ разность медиан (%) лейкоцитов и тромбоцитов беременных и небеременных пациенток не показала достоверных различий. При оценки системы гемостаза было обнаружено, что у беременных пациенток, в отличии от небеременных женщин, уровень фибриногена повышался (после 2-х курсов ХТ), а АЧТВ сокращалось (после 3-х курсов ХТ). В обоих случаях показатели имели статистически значимые различия ( $p=0,013$  и  $p=0,018$  соответственно). Повышение уровня фибриногена и сокращение АЧТВ свидетельствует о склонности к тромбообразованию.

**Таблица 21.** Сравнение разности медиан (%) показателей крови у беременных и небеременных пациенток (после 2 и 4 курсов ХТ)

Показатели		Беременные				Небеременные				p-value
		N	25%	Медиана	75%	N	25%	Медиана	75%	
Лейкоциты	после 2 курса	31	-6,9	13,6	40	26	-25,6	14,4	42,15	0,825

	после 4 курса	14	-16,95	23,1	44,4	22	6,25	45,05	63,18	0,205
Эритроциты	после 2 курса	30	-4,25	0,5	11	26	2,75	6	9,5	<b>0,028</b>
	после 4 курса	17	0,5	7	12	22	6,75	11	14,5	0,117
Гемоглобин	после 2 курса	31	0	1,5	6,4	26	3,62	6,45	10,13	<b>0,043</b>
	после 4 курса	17	1,3	8,4	14,75	22	1,45	10,8	15,23	0,609
Тромбоциты	после 2 курса	30	-28,85	-4,95	6,125	26	-33,7	-12,45	14,25	0,848
	после 4 курса	16	-30,15	-9,25	13,45	22	-25,8	-7,2	25,6	0,478
Фибриноген	после 2-х курсов	26	-37,79	-12,02	3,99	29	-11,94	0	19,38	<b>0,013</b>
АЧТВ	после 3-х курсов	14	0,395	5,095	10,49	17	-12,58	-3,25	2,57	<b>0,018</b>

N-количество пациенток

Показатели заболевания системы кроветворения до и после курсов ХТ у беременных и небеременных пациенток представлены в Таблице 22. Мы выявили, что частота развития лейкопении после 1, 2 и 4 курсов ХТ у небеременных пациенток статистически значимо выше, чем у беременных женщин (Таблица 22). У небеременных пациенток в 70% случаев лейкопения сопровождалась уменьшением количества нейтрофильных лейкоцитов. Частота развития анемии и тромбоцитопения у беременных и небеременных пациенток после каждого курса ХТ достоверно не различалась.

**Таблица 22.** Заболевания системы кроветворения до и после курсов ХТ у беременных и небеременных пациенток

Показатели		после 1 курса	после 2 курса	после 3 курса	после 4 курса
Лейкопения	Беременные	3 (7,3%)	2 (5,4%)	5 (18,5%)	5 (20,8%)
	Небеременные	8 (28,6)	6 (23,1%)	7 (25%)	11 (50%)
p-value		<b>0,018</b>	<b>0,039</b>	0,561	<b>0,039</b>
Анемия	Беременные	5 (16,7%)	9 (36%)	8 (42,1%)	11 (55%)
	Небеременные	7 (25%)	9 (34,6%)	11 (39,3%)	10 (45,4)
p-value		0,238	0,713	0,581	0,537
Тромбоцитопения	Беременные	1 (2,4%)	2 (5,4%)	3 (11,1%)	3 (12,5)
	Небеременные	2 (7,1%)	2 (7,7%)	0	0

p-value	0,347	0,715	0,070	0,087
---------	-------	-------	-------	-------

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

Показатели периферической крови у пациенток основной и контрольной групп до и после родов представлены в Таблице 23 и 24. У пациенток 1А подгруппы перед родоразрешением отмечалось восстановление системы гемопоеза. У женщин в 1Б и 2 группах перед родами все показатели периферической крови находились в пределах нормы. Проведенный анализ показал, что в 1А подгруппе до родов количество эритроцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина статистически значимо ниже, чем в группах 1Б и 2 ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 23.** Показатели периферической крови у пациенток до родов

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,3±3,7	10,8±2,6	10,4±1,9	0,0001
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,8±0,5	4±0,4	4,1±0,3	0,0001
Гемоглобин, г/л	109,9±12,5	119,3±8,6	119±12	0,0001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	255,5±94,8	266,7±121,9	239,7±58,9	0,398

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ANOVA

Во всех группах у женщин, на фоне физиологической кровопотери в родах, наблюдалось пропорциональное снижение уровня гемоглобина и количество эритроцитов. Отметим, что в подгруппе 1А уровень гемоглобина и количество эритроцитов и лейкоцитов до и после родов оставались статистически значимо ниже, чем в группах 1Б и 2 ( $p=0,028-0,0001$ ).

**Таблица 24.** Показатели периферической крови у пациенток после родов

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=106	1Б подгруппа (основная без лечения) n=49	2 группа (контрольная) n=62	p-value
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8,5±3,3	10,1±3,6	11,5±3,3	0,0001
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,5±0,5	3,8±0,7	3,8±0,5	0,002
Гемоглобин, г/л	102,5±18,4	109,8±11,5	109,6±15,9	0,028

Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	258,7±86,8	300,3±160,8	264,6±53,2	0,168
--------------------------------	------------	-------------	------------	-------

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ANOVA

Количество тромбоцитов у пациенток основной (1А и 1Б) и контрольной групп до родоразрешения статистически значимо не различалось и существенно не менялось после родов (Таблица 23 и 24).

Все вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевые препараты оказывают угнетающее действие на систему кроветворения. У беременных пациенток побочное действие ХТ на показатели эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов менее выражено, чем у небеременных женщин. Побочное действие химиопрепаратов на систему кроветворения достигает максимума обычно на 10-15 сутки и спадает к 21 дню после проведения ХТ. Поэтому мы считаем, что антианемическую терапию беременным пациенткам, получавшим ХТ, необходимо проводить только при снижении сывороточного железа и уровня гемоглобина ниже 90 г/л.

### **3.4 Влияние химиотерапии на рост и развитие плода**

К основным факторам, влияющим на рост и развитие плода, относятся возраст матери, паритет родов, ИМТ, общая прибавка веса, анемия, а также лекарственные средства, применяемые во время беременности.

Влияние ХТ на рост и развитие плода было изучено на основании анализа данных УЗ-исследования 20 пациенток 1А подгруппы. Критерием включения пациенток в исследование являлось наличие у беременных женщин трех УЗ-исследований плода экспертного уровня, проведенных в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Предполагаемая масса плода (ПМП) рассчитывалась по измерениям бипариетального размера головы, окружности головы, окружности живота (ОЖ) и длины бедренной кости. Перцентили для ПМП и ОЖ вычислены с помощью программного модуля Astraia (акушерско-гинекологическая база данных).

Сведения о пациентках с онкологическим заболеванием и детей, необходимые для оценки влияния ХТ на рост плода, представлены в Таблице 25. В исследование вошли 12 женщин с РМЖ (программа АС), 4 пациентки с ЛХ

(BEACOPP-14, ABVD, винбластин) и 4 пациентки с НХЛ (EPOCH, R-CHOP). Были оценены факторы, которые могли повлиять на рост плода. У каждой второй пациентки (50%), на фоне проведения ХТ, отмечалась анемия (в 60% случаев – анемия легкой степени, в 20% - средней степени тяжести и в 20% - тяжелой степени тяжести). Маловодие отмечалось у 25% пациенток, многоводие - у 5%. Рождение ребенка с массой <10 перцентилья было отмечено в 15% случаев (два ребенка получали антенатально АС, один - BEACOPP-14). Малые аномалия развития были выявлены у 4 детей (20%): у двоих детей – множественные межпредсердные сообщения (МПС), у одного – МПС и аорто-легочные коллатерали и у одного - множественные МПС и гипоспадия.

**Таблица 25.** Сведения о пациентках и их детях

Показатели		n=20	
Средний возраст*		31,9±4,8	
Средний ИМТ*		26,3±4,1	
ИМТ≥30**		4 (20%)	
Паритет родов***		0 [0;1]	
Анемия**		10 (50%)	
Программы лечения**	PMЖ (n=12)	АС	12 (60%)
	ЛХ (n=4)	BEACOPP-14	2 (10%)
		ABVD	1 (5%)
		винбластин	1 (5%)
	НХЛ (n=12)	EPOCH	3 (15%)
		R-CHOP	1 (5%)
Количество курсов ХТ***		4 [2,87;5]	
Маловодие**		5 (25%)	
Многоводие**		1 (5%)	
Нарушения МПК и ФПК		-	
Пол ребенка**	мужской	14 (70%)	
	женский	6 (30%)	
Масса ребенка при рождении**	<10 перцентиль	3 (15%)	
	10-20 перцентиль	6 (30%)	
	>20 перцентиль	11 (55%)	



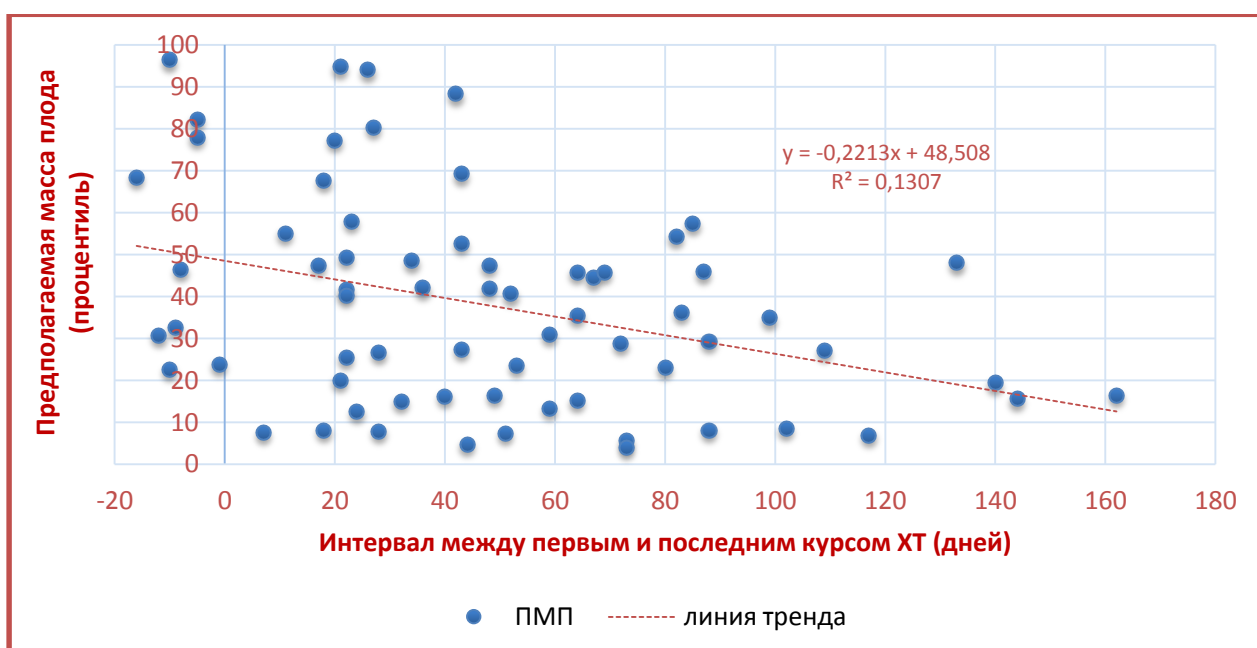
Малые аномалия развития**	4 (20%)
---------------------------	---------

\* Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение;

\*\* Данные представлены как абсолютные значения и %;

\*\*\* Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]

Нами был проведен корреляционный анализ данных УЗ-исследования и показателей клинико-анамнестических характеристик пациенток (корреляция значимая при  $p=0,001$ ). Была обнаружена отрицательная корреляция между скоростью роста плода и длительностью, проводимого лечения (ХТ) во время беременности. Коэффициент корреляции составил  $r=-0,362$  (по Пирсону) при  $p=0,003$  (Рисунок 5).



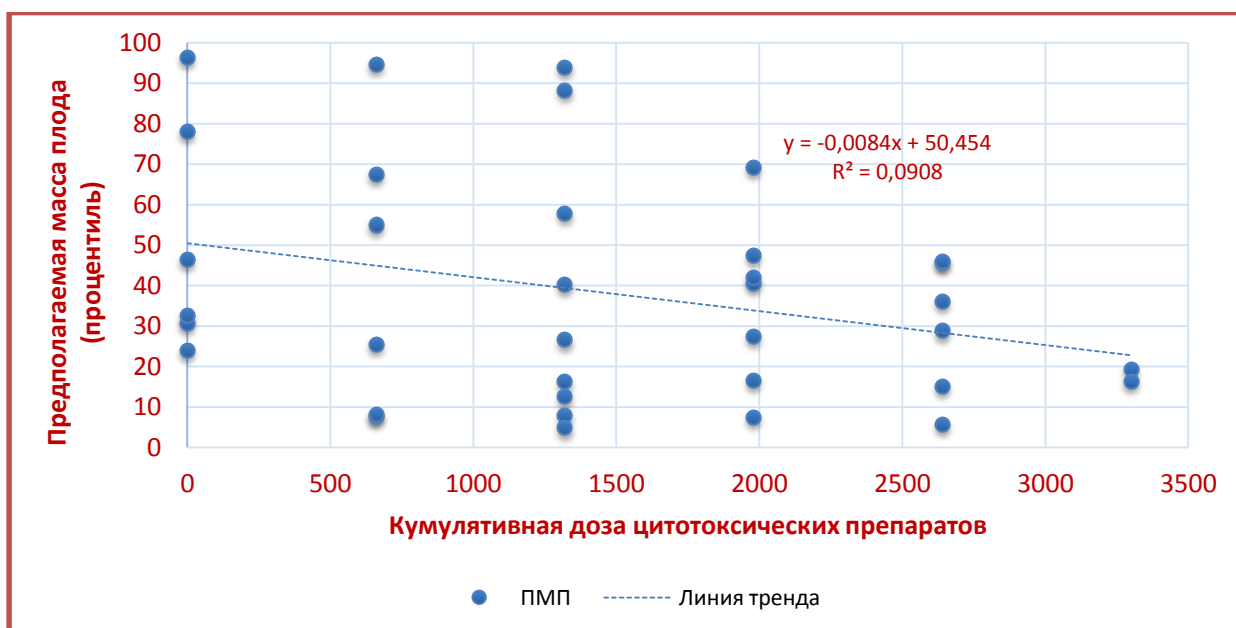
**Рисунок 5.** Корреляционная кривая, отражающая зависимость скорости роста плода (перцентиль) и длительностью ХТ во время беременности (в днях)

Была выявлена отрицательная корреляция между скоростью роста ОЖ, который является критерием внутриутробной ЗРП, и длительностью, проводимого лечения (ХТ). Коэффициент корреляции составил  $r=-0,379$  (по Пирсону) при  $p=0,005$  (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Корреляционная кривая, отражающая зависимость скорости роста ОЖ (перцентиль) и длительностью ХТ во время беременности (в днях)

Для лечения исследуемой группы пациенток наиболее часто применялись доксорубин и циклофосфамид (программа АС, n=12). Поэтому мы решили провести корреляционный анализ между скоростью роста плода и кумулятивными дозами именно этих химиотерапевтических средств. Была выявлена отрицательная корреляция между этими показателями. Коэффициент корреляции составил  $r = -0,301$  (по Пирсону) при  $p = 0,07$ , что статистически не значимо (Рисунок 7).



**Рисунок 7.** Корреляционная кривая, отражающая зависимость скорости роста плода (перцентиль) от кумулятивной дозы химиопрепаратов (доксорубин и циклофосфамид) ( $\text{мг}/\text{м}^2$ )

После каждого курса ХТ 20 пациенткам исследуемой группы проводилась доплерография. Обследование не выявило нарушений в фето-плацентарном и маточно-плацентарном кровотоках, а также в кровотоке среднемозговой артерии плода.

Анализ серий УЗ-исследований роста и развития плода, подвергнутого антенатально воздействию ХТ, позволяет предположить, что на фоне проводимого лечения плод рискует потерять потенциал роста. Наши данные говорят о том, что существует связь между показателями роста плода, длительностью проводимого химиотерапевтического лечения и кумулятивной дозой цитотоксических препаратов, вводимых женщине во время беременности.

### **3.5 Клиническая характеристика новорожденных и их катамнез**

#### **3.5.1 Состояние здоровья новорожденных**

Состояние здоровья новорожденных в группах наблюдения представлено в Таблице 26. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах во всех трех группах статистически значимо не различалась ( $p=0,130$  –  $p=0,989$ ). Частота рождения недоношенных детей в подгруппе 1А составила 44,4%, в 1Б подгруппе – 59,6% ( $p=0,073$ ). В группах исследования распределение преждевременно родившихся детей по степени недоношенности достоверно не различалось. Высокий процент недоношенных детей в подгруппах 1А и 1Б был обусловлен активностью заболевания матери и, как следствие, необходимостью в кратчайшие сроки начать/продолжить противоопухолевое лечение. Во 2 группе дети рождались преждевременно в связи со спонтанным развитием регулярной родовой деятельности и/или преждевременным излитием околоплодных вод.

При изучении влияния ХТ, проводимой во время беременности, на рост плода мы обнаружили, что что массо-ростовые показатели новорожденных в группах с лечением и без лечения достоверно не различались ( $p=0,832$  и  $p=1,000$ ). Частота рождения детей с массой ниже 10-го перцентиля в группах достоверно не отличалась ( $p=0,204$ ). Однако в группе с лечением наблюдалась тенденция к

снижению веса детей. Так, в диапазоне ниже 20-го и выше 10-го перцентиля находилось 12,9% детей из 1А подгруппы, 4,8% из 2 группы и ни одного ребенка из 1Б подгруппы ( $p=0,010$ ).

**Таблица 26.** Состояние здоровья новорожденных

Показатель		1А подгруппа (основная с лечением) n=108	1Б подгруппа (основная без лечения) n=52	2 группа (контрольная) n=63	p-value
Масса тела при рождении, г*		2685,6±653,9	2809,9±655,1	2979,9±629,7	p1=0,832 p2= <b>0,014</b> p3=0,531
Длина при рождении, см*		48,3±3,8	48,4±3,7	49,4±3,8	p1=1,000 p2=0,173 p3=0,497
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте, %**	8-9	76 (70,4%)	39 (75%)	48 (76,2%)	0,667
	6-7	30 (27,8%)	12 (23,1%)	14 (22,2%)	0,670
	≤5	2 (1,8%)	1 (1,9%)	1 (1,6%)	0,989
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте, %**	8-9	97 (89,8%)	45 (86,5%)	61 (96,8%)	0,131
	6-7	9 (8,3%)	7 (13,5%)	2 (3,2%)	0,130
	≤5	2 (1,9%)	-	-	0,342
Экстремально низкая степень недоношенности (22-27,6 недель)**		1 (0,9%)	1 (1,9%)	-	0,553
Глубокая недоношенность (28-31,6 недель)**		3 (2,8%)	2 (3,8%)	1 (1,6%)	0,756
Умеренная недоношенность (32-33,6 недель)**		7 (6,5%)	2 (3,8%)	5 (7,9%)	0,663
Поздняя недоношенность (34-36,6 недель)**		37 (34,2%)	26 (50%)	20 (31,7%)	0,089

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

\*\*\*Данные представлены медианой и перцентилями Me [25%; 75%]; ANOVA

p1 – сравнение групп 1А и 1Б; p2 – сравнение групп 1А и 2; p3 – сравнение групп 1Б и 2

Структура заболеваемости новорожденных приведена в Таблице 27. Обращает на себя внимание наличие высокой частоты заболеваний бронхолегочной системы, что связано главным образом с недоношенностью детей. Наиболее частым осложнением в 1А подгруппе была врожденная пневмония – 19,4% случаев. Респираторный дистресс синдром (РДС) встречался у 10,2% детей, а транзиторное тахипноэ – у 5,6% детей. В 1Б подгруппе чаще всего

диагностировали РДС – 17,3% случаев. Врожденная пневмония и транзиторное тахипноэ встречались в 15,4% и 9,6% случаев соответственно. Во 2 группе и врожденная пневмония и тахипноэ встречались в 12,7% случаев, РДС - в 6,3%. Частота указанных выше заболеваний во всех группах статистически значимо не различалась.

Среди инфекционных осложнений неонатальный сепсис развился у 2,8% детей в 1А подгруппе. Сепсис был обусловлен у двоих детей наличием стрептококка группы В и в одном случае наличием - *Klebsiella oxytoca*. В 1А подгруппе также были выявлены инфекции мочевыводящих путей (2,8%), кандидоз (0,9%), врожденный конъюнктивит (0,9%). На фоне инфекционного процесса (сепсис, врожденная пневмония) у 5,6% детей в 1А подгруппе развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС), в 1Б подгруппе - у 1,9%, в контрольной группе - у 3,2% детей ( $p=0,506$ ). Важно отметить, что в 1А подгруппе среди 23 детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмония, сепсис и т.д.) 65,2% детей родились у матерей, которые получали ХТ менее чем за 3 недели до родов.

При оценке перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) были отмечены проявления церебральной ишемии во всех трех группах (в 1А подгруппе – 9,2%, в 1Б подгруппе – 7,7%, во 2 группе – 4,8%). При сравнении церебральной ишемии в группах не были обнаружены статистически значимые различия в частоте ( $p=0,792$ ). Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени несколько чаще встречались у детей в 1А подгруппе (12%), но их частота достоверно не отличалась от таковой во 1Б и 2 группах ( $p=0,055$ ). Врожденные церебральные кисты сосудистого сплетения, вентрикуломегалия и апноэ новорожденных были зафиксированы с одинаковой частотой во всех трех группах ( $p=0,737$ ,  $p=0,860$  и  $p=0,296$  соответственно).

Анализ сердечно-сосудистой системы детей показал, что врожденный порок сердца (ВПС) был диагностирован в 1А подгруппе у 3,7% детей – в трех случаях дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и в одном случае дисплазия клапана легочной артерии, во 2 группе – у 3,2% детей был выявлен ДМЖП. Малые

аномалии развития сердца (МАРС) были зафиксированы у 3,7% детей из 1А подгруппы (у 3-х детей - множественные межпредсердные сообщения (МПС) и у 1 ребенка - сочетание множественных МПС и аорто-легочных коллатералей до 1мм). Множественные МПС также были диагностированы у 1,9% детей из 1Б подгруппы и у 6,3% детей из 2 группы. Неполная блокада пучка Гиса выявлена у 1,8% и 1,6% детей в 1А и 2 группах соответственно. Нарушение ритма было выявлено у 1,6% детей во 2 группе. Межгрупповой анализ не показал достоверных различий в частоте развития ВПС и МАРС у детей в группах 1А, 1Б и 2 ( $p=0,384$  и  $p=0,473$ ). Отметим, что МАРС, неполная блокада пучка Гиса и нарушение ритма наблюдались только у недоношенных детей.

Малые аномалии развития других органов были выявлены в 1А подгруппе в 7,4% случаев (врожденная мышечная косолапость, головчатая гипоспадия, врожденный гидроцеле, пиелэктазия, неполное удвоение почки, эпителиальный копчиковый ход, врожденный стридор), в 1Б подгруппе в 5,8% случаев (пиелэктазия), в 2 группе в одном случае (1,6%) - синдактилия. Частота развития МАР в группах статистически значимо не различалась ( $p=0,264$ ). Крипторхизм, который относится к врожденным порокам развития (ВПР), был диагностирован по одному случаю в каждой из групп. Частота ВПР в группах также достоверно не различалась. ( $p=0,860$ ).

Частота неонатальной желтухи и гемолитической болезни новорожденных в обследованных группах статистически значимо не различалась ( $p=0,658$  и  $p=0,214$ ).

**Таблица 27.** Структура заболеваемости новорожденных

Заболевания	1А подгруппа (основная с лечением) n=108		1Б подгруппа (основная без лечения) n=52		2 группа (контрольная) n=63		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Здоровые дети	40	37%	21	40,4%	35	55,5%	$p1=0,684$ $p2=0,019$ $p3=0,106$
Асфиксия при рождении	11	10,2%	6	11,5%	2	3,2%	0,192
Врожденная пневмония	21	19,4%	8	15,4%	8	12,7%	0,502
Респираторный дистресс-синдром	11	10,2%	9	17,3%	4	6,3%	0,163

Транзиторное тахипноэ новорожденных	6	5,6%	5	9,6%	8	12,7%	0,259
Ателектаз легкого	0	-	2	3,8%	0	-	<b>0,037</b>
Бронхолегочная дисплазия	0	-	1	1,9%	0	-	0,192
Ненапряженный пневмоторакс	1	0,9%	0	-	0	-	0,586
Сепсис	3	2,8%	0	-	0	-	0,199
ДВС	6	5,6%	1	1,9%	2	3,2%	0,506
Церебральная ишемия I степени	8	7,4%	4	7,7%	4	4,8%	0,792
II степени	1	0,9%	0	-	0	-	
III степени	1	0,9%	0	-	0	-	
ВЖК I ст.	13	12%	2	3,8%	2	3,2%	0,055
Церебральные кисты	2	1,8%	2	3,8%	2	3,2%	0,737
Вентрикуломегалия	1	0,9%	1	1,9%	1	1,6%	0,860
Апноэ новорождённых	1	0,9%	0	-	2	3,2%	0,296
Гемолитическая болезнь по АВ0 системе	2	1,8%	0	-	3	4,8%	0,214
Неонатальная желтуха	21	19,4%	11	21,1%	16	25,4%	0,658
Анемия	11	10,2%	5	9,6%	7	11,1%	0,965
Малый вес к сроку гестации	10	9,3%	2	3,8%	2	3,2%	0,204
Малые аномалия развития	12	11,1%	4	7,7%	5	7,9%	0,703
Из них МАРС	4	3,7%	1	1,9%	4	6,3%	0,473
ВПР	5	4,6%	1	1,9%	3	4,8%	0,676
Из них ВПС	4	3,7%	0	-	2	3,2%	0,384

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп 1А и 1Б; p2 – сравнение групп 1А и 2; p3 – сравнение групп 1Б и 2

Длительность пребывания новорожденных в неонатологических отделениях представлена в Таблице 28. Частота пребывания детей в ОРИТН в 1А подгруппе составила 31,5%, в 1Б подгруппе – 30,8% и во 2 группе - 28,6%. Этот показатель во всех группах статистически значимо не различался ( $p=0,923$ ). Отметим, что из 1А, 1Б и 2 групп детей, поступивших в ОРИТН, недоношенными были 91,2%, 100% и 100% соответственно). Частота применения респираторной поддержки различными методами в трех группах также достоверно не отличалась ( $p=0,954$ ). Все дети на II этапе выхаживания были переведены в отделение патологии новорожденных (ОПН), за исключением одного ребенка (умер на 2 сутки).

Время нахождения детей всех трех групп в ОРИТН и ОПН было сопоставимо ( $p=0,568$  и  $p=0,486$ ).

**Таблица 28.** Длительность пребывания новорожденных в неонатологических отделениях

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=108	1Б подгруппа (основная без лечения) n=52	2 группа (контрольная) n=63	p-value
ОФН, дни*	4,8±1,8	5,3±2,1	3,9±0,9	<b>0,004</b>
ОПН, дни*	15,3±10,2	14,5±11,5	12,4±5,4	0,486
ОРИТН, дни*	6,7±3,9	8,1±8,1	6,3±3,2	0,568
Респираторная поддержка различными методами**	27 (25%)	12 (23,1%)	16 (25,4%)	0,954
Выписка, сутки*	11,6±11,3	12,3±13,4	8,8±7,8	0,180

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

ОФН- отделение физиологии новорожденных

Ранняя неонатальная смертность была зарегистрирована в 1А подгруппе в одном случае (0,9%) у ребенка, рожденного на 26 неделе беременности 490 г у матери с привычным невынашиванием и впервые выявленной лимфомой. Пациентке было выполнено 5 курсов ХТ по схеме BEACOPP-14. Течение беременности осложнилось развитием плацентарной недостаточности, задержкой роста плода, выраженным маловодием и анемией тяжелой степени. Ребенок умер на 2 сутки жизни. Смерть мальчика была обусловлена дыхательными расстройствами и инфекционными осложнениями на фоне его глубокой недоношенности, гипотрофии и морфо-функциональной незрелости.

Особое внимание мы уделили изучению системы кроветворения у детей, рожденных у матерей, получавших ХТ во время беременности (Таблица 26). Показатели периферической крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина) на 2 сутки жизни у детей во всех группах исследования находились в пределах нормы и не имели статистически значимых различий ( $p=0,963 - 0,410$ ). Отметим, что анемия была у 10,2% детей в 1А, у 9,6% детей – в 1Б и у 11,1% детей – во 2 группах. Частота возникновения данного



состояния в группах 1А, 1Б и 2 статистически значимо не отличалась ( $p=0,965$ ). Переливание эритроцитарной массы потребовалось в 2,8%, 1,9% случаев в 1А и 1Б группах соответственно. В 1А группе у 0,9% детей была отмечена геморрагическая болезнь новорожденных, у 2,8% - переходящая неонатальная тромбоцитопения и у 0,9% детей - полицитемия.

**Таблица 29.** Показатели периферической крови у новорожденных на 2 сутки жизни

Показатели	1А подгруппа (основная с лечением) n=108	1Б подгруппа (основная без лечения) n=52	2 группа (контрольная) n=63	p-value
Лейкоциты, $10^9/л$	16,6±4,9	17,3±5,8	16,5±5,8	0,832
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,2±0,7	4,9±1,3	5,2±0,7	0,331
Гемоглобин, г/л	186,6±25,7	178,9±5,7	185,8±23,5	0,410
Тромбоциты, $10^9/л$	285,7±81,1	290,6±72,1	286±75,5	0,963
Нейтрофилы сегментоядерные, $10^9/л$	9,5±3,7	9,8±4,3	8,9 ±4,6	0,581

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, ANOVA

Обобщая данные можно сделать вывод, что заболеваемость новорожденных и необходимость оказания реанимационной помощи были напрямую связаны с недоношенностью детей, а не с наличием непосредственного влияния противоопухолевого лечения на организм плода. Показатели периферической крови у детей, подвергшихся ХТ антенатально, находились в пределах нормы. Это указывает на то, что 3-х недельный интервал между проведением ХТ и родоразрешением позволяет вывести препарат из крови ребенка.

### 3.5.2 Отдаленные последствия влияния химиотерапии на здоровье детей

После выписки детей из стационара проводилось наблюдение за 71 ребенком из 1А подгруппы и за 29 детьми из 1Б подгруппы. Было проведено анкетирование матерей. Основными пунктами анкеты были: перенесенные и хронические заболевания, наличие профилактических прививок, оценка родителями физического и психического развития ребенка, успеваемость в школе,

использование антибактериальной и иммунотерапии, данные эхокардиографии и клинико-лабораторных исследований, оценка здоровья детей специалистами (педиатр, невролог, стоматолог, окулист, хирург, ортопед).

В исследование вошло 47 детей в возрасте до 3-х лет, 38 детей – от 3 до 7 лет - и 11 детей - от 7 до 16 лет. Медиана возраста детей в 1А подгруппе составила 2,4 года, в 1Б подгруппе - 4 года.

Структура заболеваемости детей 1А и 1Б подгруппы представлена в Таблице 30. Чаще всего у детей 1А группы наблюдались заболевания верхних дыхательных путей (трахеит, бронхит) и заболевания ЛОР-органов (ангина, ларингит, ринит, фарингит, отит). Частота развития инфекционных заболеваний у детей в подгруппах 1А и 1Б была практически одинаковой (Таблица 31). Анемия была выявлена у 9,9% детей в 1А подгруппе и 6,9% в 1Б подгруппе ( $p=1,000$ ). Врожденный ДМЖП ни в одном из случаев не потребовал оперативного вмешательства. Дети наблюдались у кардиолога по месту жительства. У всех детей с диагностированными МАРС (открытое овальное окно, МПС) отмечалось спонтанное закрытие дефекта в первые 1,5 года жизни ребенка. У одного ребенка (1,4%) из 1А подгруппы, рожденного у матери с гипофосфатемическим рахитом, в первый год жизни было также диагностировано это наследственное заболевание. Отклонений в нервно-психическом развитии в обеих группах замечено не было.

**Таблица 30.** Структура заболеваемости детей

Заболевания	1А подгруппа n=71		1Б подгруппа n=29		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания верхних дыхательных путей (трахеит, бронхит)	10	14,1%	2	6,9%	0,500
Заболевания ЛОР-органов (ангина, ларингит, ринит, тонзиллит, фарингит, отит)	10	14,1%	2	6,9%	0,500
Заболевания крови (анемия)	7	9,9%	2	6,9%	1,000
Заболевания желудочно-кишечного тракта (ДЖВП, гастрит, инвагинация кишечника)	-	-	2	6,9%	0,082
Заболевания	1	1,4%	-	-	1,000

мочевыделительной системы (гидронефроз)					
Заболевания органов зрения (гиперметропия, астигматизм, косоглазие)	3	4,2%	2	6,9%	0,625
Заболевания опорно-двигательной системы (дисплазия тазобедренного сустава, вальгусная деформация стопы, косолапость, реактивный артрит)	5	7%	-	-	0,317
Болезни нервной системы (дистония, задержка речевого развития)	1	1,4%	1	3,4%	0,497
Пупочная грыжа	3	4,2%	2	6,9%	0,625

Данные представлены как абсолютные значения и %; точный критерий Фишера ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей,

**Таблица 31.** Частота развития инфекционных заболеваний

	1А подгруппа n=71	1Б подгруппа n=29
1 раз в месяц	7%	3,4%
1 раз в 3 месяца	26,8%	20,7%
1 раз в 6 месяцев	29,6%	41,8%
1 раз в год	19,7%	27,6%
реже 1 раза в год	16,9%	6,9%

Дети обеих групп активно посещали детский сад. Профилактические прививки по календарю были проведены сразу после рождения у 43% детей из 1А подгруппы и 47% детей из 1Б подгруппы. Отвод от прививок в основном был обоснован незрелостью ребенка в связи с досрочным родоразрешением матери.

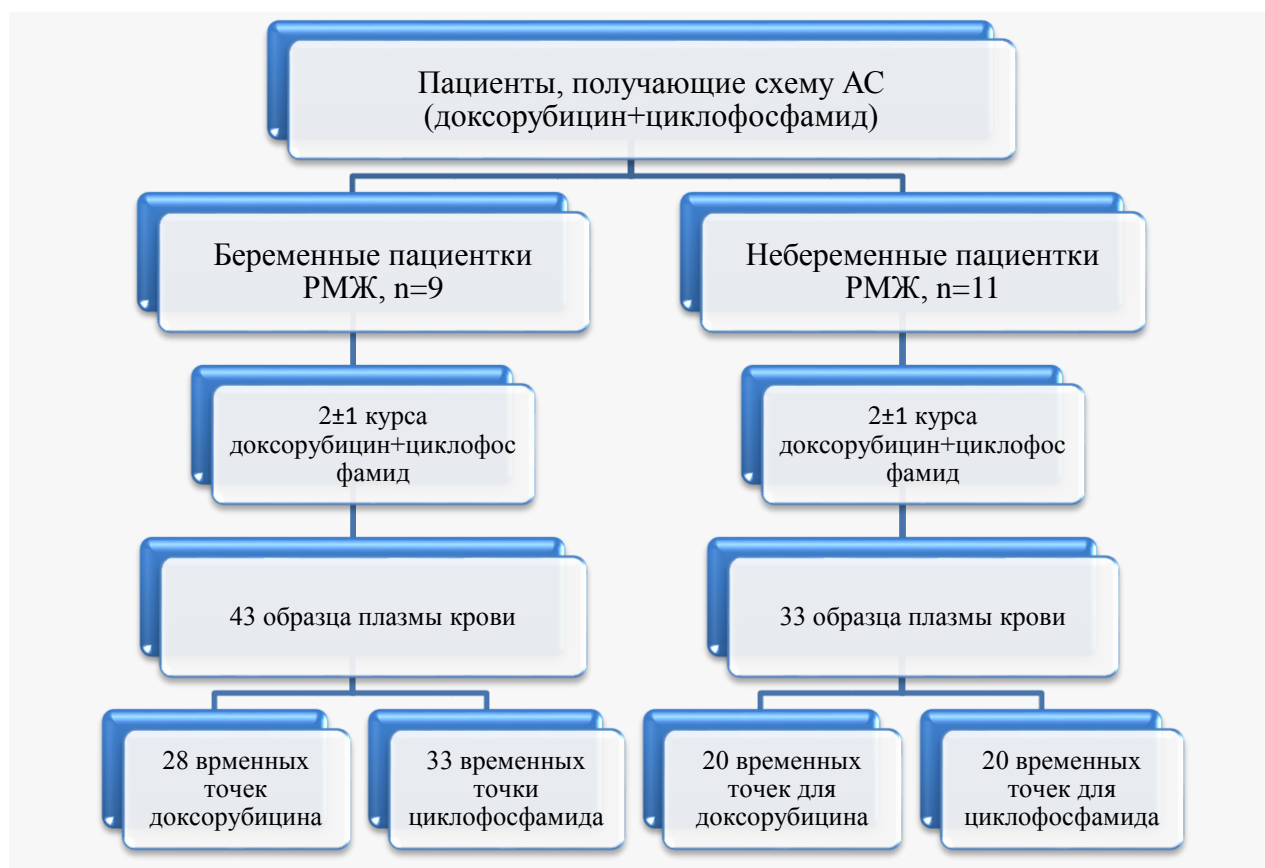
Дети подгрупп 1А и 1Б, по мнению их родителей, не отличаются от своих сверстников и растут коммуникабельными, энергичными и любопытными. Дети имеют хорошую успеваемость (некоторые дети учатся на “отлично”) в школе. Половина детей старше 5 лет посещают дополнительные кружки (шахматы, фигурное катание, гимнастика, танцы, айкидо и др.)

В обеих подгруппах не было отмечено инвалидизации ребенка. Обследование детей по месту жительства, не выявило каких-либо дополнительных пороков развития (кроме тех, которые были диагностированы в первые сутки жизни) или отклонений в развитии. Физическое и умственное развитие детей,

рожденных в срок, в подгруппах 1А и 1Б соответствовало возрасту. Недоношенные дети к концу первого года жизни также соответствовали в развитии своим ровесникам. У детей подгрупп 1А и 1Б не наблюдалось отклонений в нервно-психическом развитии, в функционировании сердечно-сосудистой и кроветворной систем.

### **3.6 Влияние физиологических изменений в организме беременных пациенток на фармакокинетику доксорубина и циклофосфида**

На втором этапе исследования было изучены особенности ФК доксорубина и циклофосфида в организме беременных пациенток. Основную группу наблюдения составили беременные пациентки с РМЖ. В группу сравнения вошли небеременные пациентки с тем же заболеванием. Пациентки в соответствии со стандартными клиническими протоколами получали курсы внутривенного введения (в/в) доксорубина и циклофосфида в рамках комбинированной химиотерапии (Рисунок 8). Временной интервал забора крови - время от начала инфузии и до 27 часов после нее. Каждая пациентка получала несколько курсов химиотерапии, поэтому измерение концентрации доксорубина и циклофосфида проводили на разных сроках гестации. То есть число образцов плазмы крови было больше, чем количество пациенток.



**Рисунок 8.**

Среднее количество проб взятых у одной пациентки было  $2\pm 1$ . Пациентки на момент проведения ХТ находились на сроке беременности 22-34,3 недель. Количество пациенток вошедших в исследование ФК было относительно небольшим и мы были вынуждены отказаться от выделения в основной группе подгрупп пациенток, получавших ХТ отдельно во II триместре и отдельно группу женщин, получавших лечение в III триместре беременности. То есть, мы не учитывали тот факт, что объем распределения химиопрепаратов может изменяться на протяжении беременности.

Сведения о пациентках с РМЖ представлены в Таблице 32.

**Таблица 32.** Сведения о пациентках с РМЖ

Параметры	Доксорубицин	Циклофосфамид
<b>Небеременные пациентки</b>		
Количество пациенток	11	11
Дозы препаратов	60 мг/м <sup>2</sup>	600 мг/м <sup>2</sup>
Длительность	мин	мин

<b>Беременные пациентки</b>		
Количество пациенток	9	9
Медиана срока беременности	29	29
Общее количество циклов	2	2
Количество взятых проб у одной пациентки	6	6
Дозы препаратов	60 мг/м <sup>2</sup>	600 мг/м <sup>2</sup>
Длительность	мин	мин

Срок гестации, при котором были изучены параметры ФК, составил от 23 до 34,3 недель. Вес пациенток 59-87 кг (среднее – 64,5 кг).

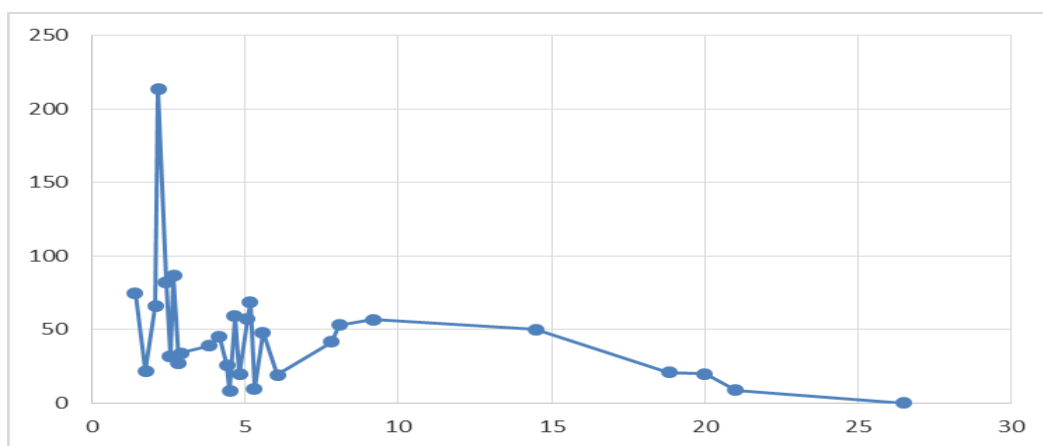
Всего в исследовании приняли участие 20 пациенток. Все беременные женщины получали доксорубин и/или циклофосфамид в качестве компонента химиотерапевтического режима при раке молочной железы, а также противорвотные препараты и пренатальные витамины и др.

#### **Основные ФК показатели доксорубина**

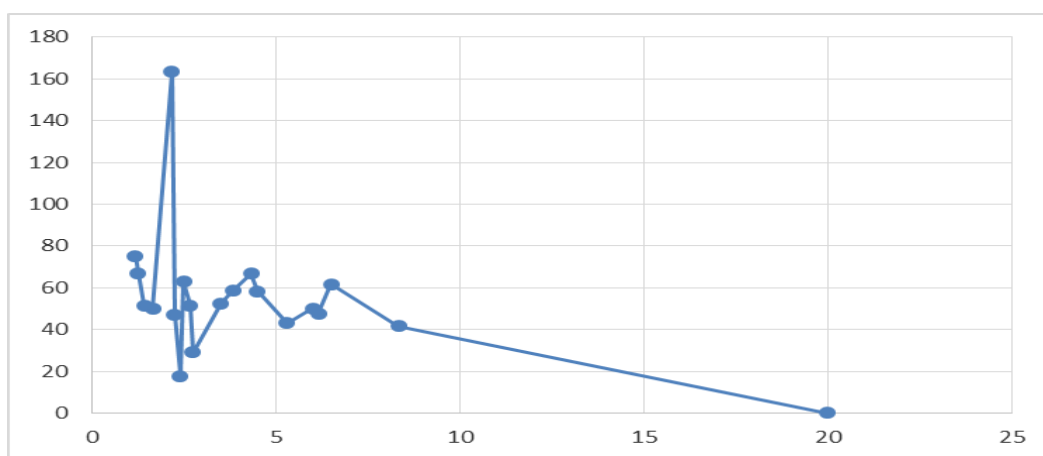
Среднее время удержания (MRT) доксорубина у беременных превышает таковое у не беременных в два раза. Это связано с большим объемом распределения ( $V_{ss}$ ) у беременных пациенток, что дает возможность предположить накопление в ткани плаценты. При этом клиренс (Cl), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и площадь под ФК кривой (AUCt) не отличаются от контрольной группы

**Таблица 34.**

<b>Показатель</b>	<b>Беременные пациентки, n=9</b>	<b>Небеременные пациентки, n=11</b>
MRT (среднее время удержания)	9,5	5,44
AUCt (площадь под фармакокинетической кривой)	933,02	720,86
$T_{1/2}$ (период полувыведения)	1,48	1,58
CL (клиренс)	96,417 л/ч	124,771 л/ч
$V_{ss}$ (величина стандартного объема распределения)	915,962 л	678,754 л



**Рисунок 9.** ФК доксорубицина у беременных пациенток n=9



**Рисунок 10.** ФК доксорубицина у небеременных пациенток n=11

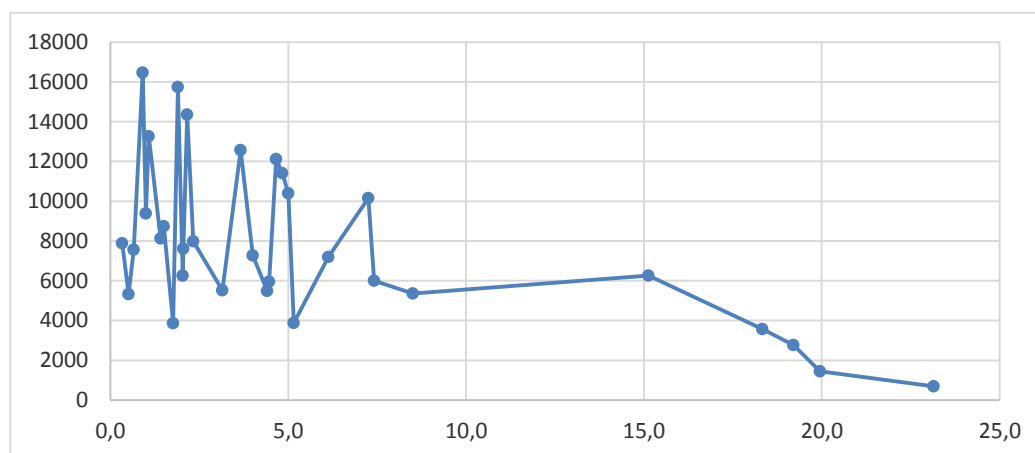
### Основные ФК показатели циклофосфида

Среднее время удержания (MRT) циклофосфида у беременных превышает такое у не беременных в два раза. При этом, в отличие от доксорубицина, объем распределения не отличается у беременных и не беременных женщин, т.е. можно предположить, что проникая через плаценту, он не накапливается в ней. Скорость элиминации циклофосфида ( $T_{1/2}$ ,  $Cl$ ,  $AUC$ ) у беременных пациенток в два раза превышает таковую в контрольной группе.

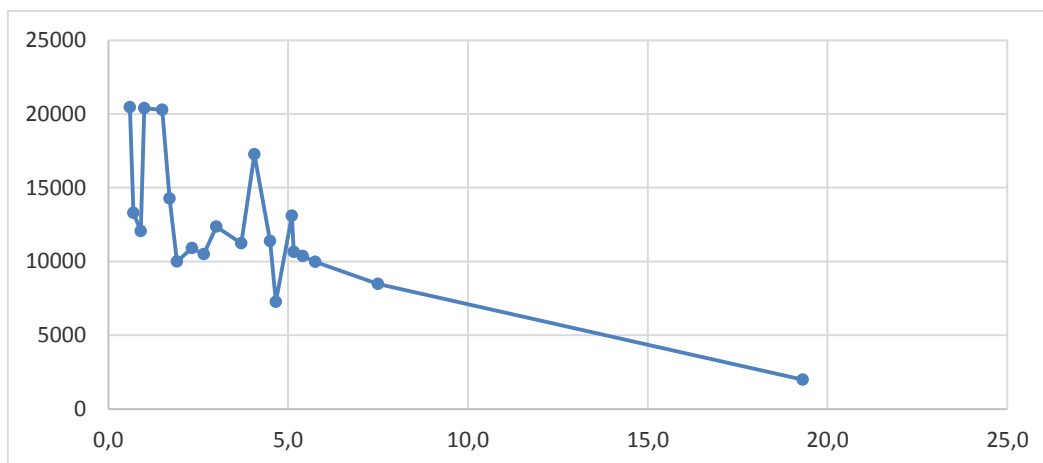
**Таблица 35.**

Показатель	Беременные, n=9	Не беременные, n=11
MRT (среднее время удержания)	9,29	5,515
AUCt (площадь под фармакокинетической кривой)	1307,5	2320,2
$T_{1/2m}$ (период полувыведения)	3,095	5,814

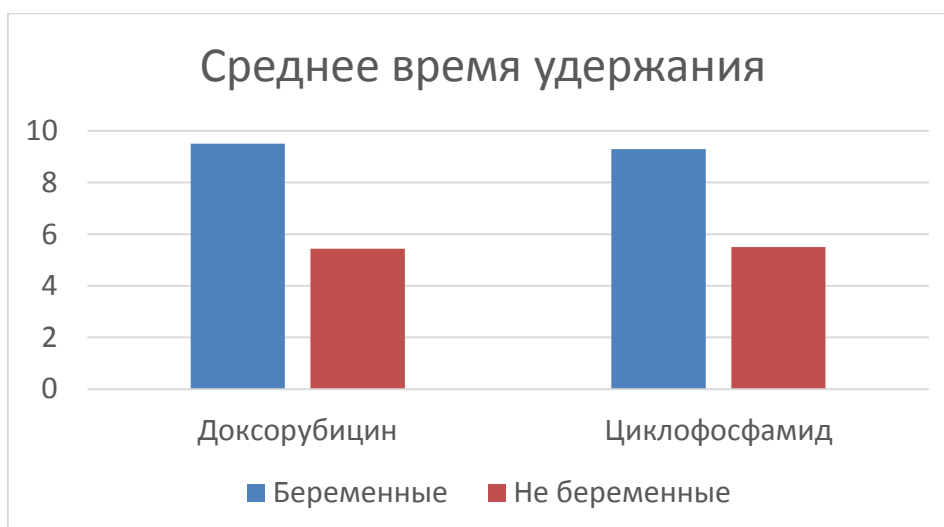
CL (клиренс)	6,785л/ч	3,618л/ч
V <sub>ss</sub> (величина стандартного объема распределения)	30,297 л	30,348 л



**Рисунок 11.** ФК циклофосфамида у беременных пациенток n=9

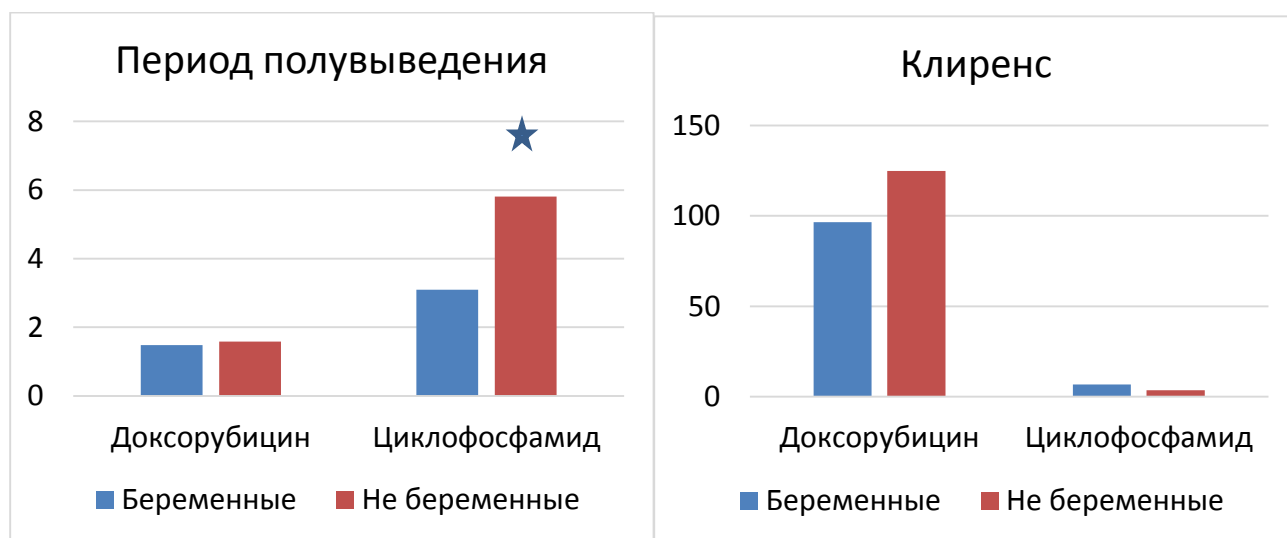


**Рисунок 12.** ФК циклофосфамида у беременных пациенток n=11





Площадь по ФК кривой доксорубицина, выводимого с желчью, значимо не отличается между беременными и не беременными пациентками и значимо отличается у циклофосфида.



Период полувыведения для доксорубицина, выводимого с желчью, значимо не отличается между беременными и не беременными пациентками. Период полувыведения циклофосфида, выводимого почками, значимо короче у беременных пациенток

### 3.7 Влияние химиотерапии на качество жизни беременных пациенток

В нашем исследовании мы использовали общий опросник Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC-QLQ-30C.

Общий опросник EORTC QLQ - C30 состоит из 30 вопросов, содержащих функциональные и симптоматические шкалы. Результаты ответов представлены в баллах (от 0 до 100). В функциональных и симптоматических шкалах более высокий уровень показателей соответствует более высокому уровню проблемы, а в статусе общего здоровья более высокий показатель означает более высокий уровень здоровья. Опрос проводился в динамике после проведения 1, 2 и 3 курса ХТ. В качестве группы сравнения были отобраны небеременные пациентки с аналогичными злокачественными заболеваниями, получавшие ХТ. Полученные сведения представлены в Таблице 36.

При сравнении показателей качества жизни беременных и небеременных пациенток с лимфомами и РМЖ было выявлено, что показатели эмоционального и социального функционирования были выше у беременных, чем у небеременных. Из симптоматических жалоб наиболее часто у пациенток обеих групп встречалась слабость. Интересно отметить, что тошнота и рвота, довольно часто беспокоили небеременных пациенток, а у беременных пациенток этот симптом встречался реже и при межгрупповом сравнении имел статистически значимую разницу после 3 курса ХТ. Алоpecia у беременных была менее выражена, чем у небеременных. Общее состояние пациенток в обеих группах было удовлетворительное и при проведении ХТ достоверно не различалось.

**Таблица 36.** Показатели качества жизни у беременных и небеременных пациенток с лимфомами и РМЖ после проведения ХТ (EORTC QLQ - C30)

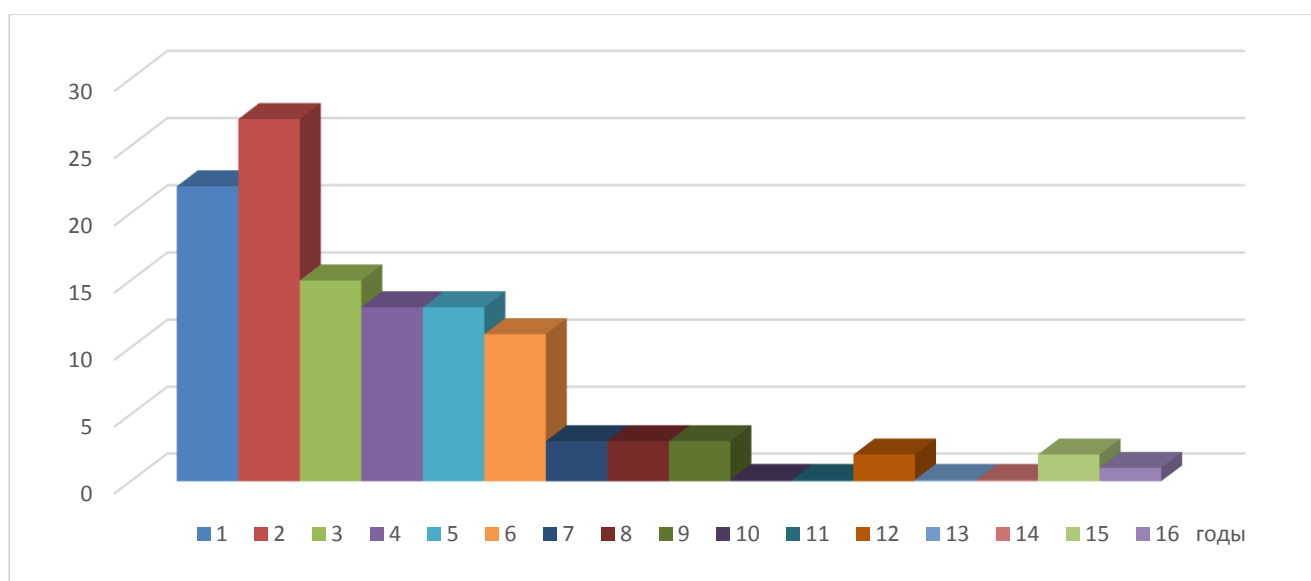
Показатели		После 1 курса ХТ	После 2 курса ХТ	После 3 курса ХТ
Общее состояние	Беременные	72,9	62,5	55,5
	Небеременные	66,6	66,6	58,3
p-value		0,744	1,000	0,825
Физическое функционирование 1, 2.3 4	Беременные	20,3	38,9	33,3
	Небеременные	12,5	25	19,4
p-value		0,433	0,072	0,533
Рольевое функционирование 5 6 7	Беременные	13,6	16,6	14,8
	Небеременные	7,4	11,1	14,8
p-value		0,847	0,564	1,000
Когнитивное функционирование 19 20 25	Беременные	11,1	11,1	11,1
	Небеременные	11,1	11,1	11,1
p-value		0,137	0,581	0,554
Эмоциональное функционирование 21 22 23 24	Беременные	22,9	23,6	13,9
	Небеременные	23,6	33,3	33,3
p-value		0,740	0,445	0,121
Социальное функционирование 26 27 28	Беременные	22,2	31,45	18,8
	Небеременные	18,5	33,3	51,8
p-value		0,566	0,791	0,072
Слабость 10 12 18	Беременные	38,2	40,7	40,7
	Небеременные	35,18	44,4	51,8
p-value		0,708	0,270	0,376
Тошнота и рвота 14 15	Беременные	9,2	5,5	5,5
	Небеременные	22,2	33,3	38,9
p-value		0,423	0,094	<b>0,043</b>

Данные нашего исследования позволяют сделать вывод о том, что снижение качества жизни у беременных пациенток, связанное с применением ХТ, менее выражено, чем у небеременных женщин. Жалобы на тошноту и рвоту, обусловленное токсическим действием химиопрепаратов, у беременных пациенток встречались статистически значимо реже. Такое явление указывает на то, что физиологические изменения, происходящих в организме беременной пациентки, приводят к снижению побочного действия противоопухолевых препаратов.

### 3.8 Отдаленные результаты лечения беременных женщин с онкологическими заболеваниями

После родов всем пациенткам с онкологическими заболеваниями проводилось полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Пациентки получали противоопухолевое лечение, которое могло включать оперативное лечение, ХТ, лучевую и гормональную терапию.

Нам удалось проследить катамнез 115 женщин из основной группы (т.е. 73,7% от числа пациенток из основной группы). Катамнез пациенток был изучен в диапазоне от 1 года до 16 лет после родов (Рисунок 13). Для большинства этих женщин на момент проведения опроса прошло не более шести лет после родов.



**Рисунок 13.** Число опрошенных женщин в зависимости от времени после родов

Критериями эффективности противоопухолевого лечения являются общая выживаемость (рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациентки по любой причине или до даты последней явки больного) и безрецидивная выживаемость (от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или до даты последней явки больного).

Для оценки влияния беременности на прогноз и исход заболевания пациентки была сформирована группа сравнения. В нее вошли женщины, у которых РМЖ и ЛХ были выявлены вне беременности. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту пациенток, по типу опухоли, стадии заболевания и типу лечения. Был проведен сравнительный анализ 3-летней общей и безрецидивной выживаемости пациенток основной группы и группы сравнения.

### **Рак молочной железы**

В ходе исследования был изучен катамнез 68 женщин, у которых был выявлен РМЖ во время беременности. Сведения о пациентках основной группы и группы сравнения представлены в Таблице 37. В обеих группах пациентки репродуктивного возраста, в основном старше 30 лет. Пациентки по гистологическому варианту опухоли и стадиям заболевания в группах статистически значимо не различаются ( $p=0,329$ )

**Таблица 37.** Сведения женщин больных РМЖ

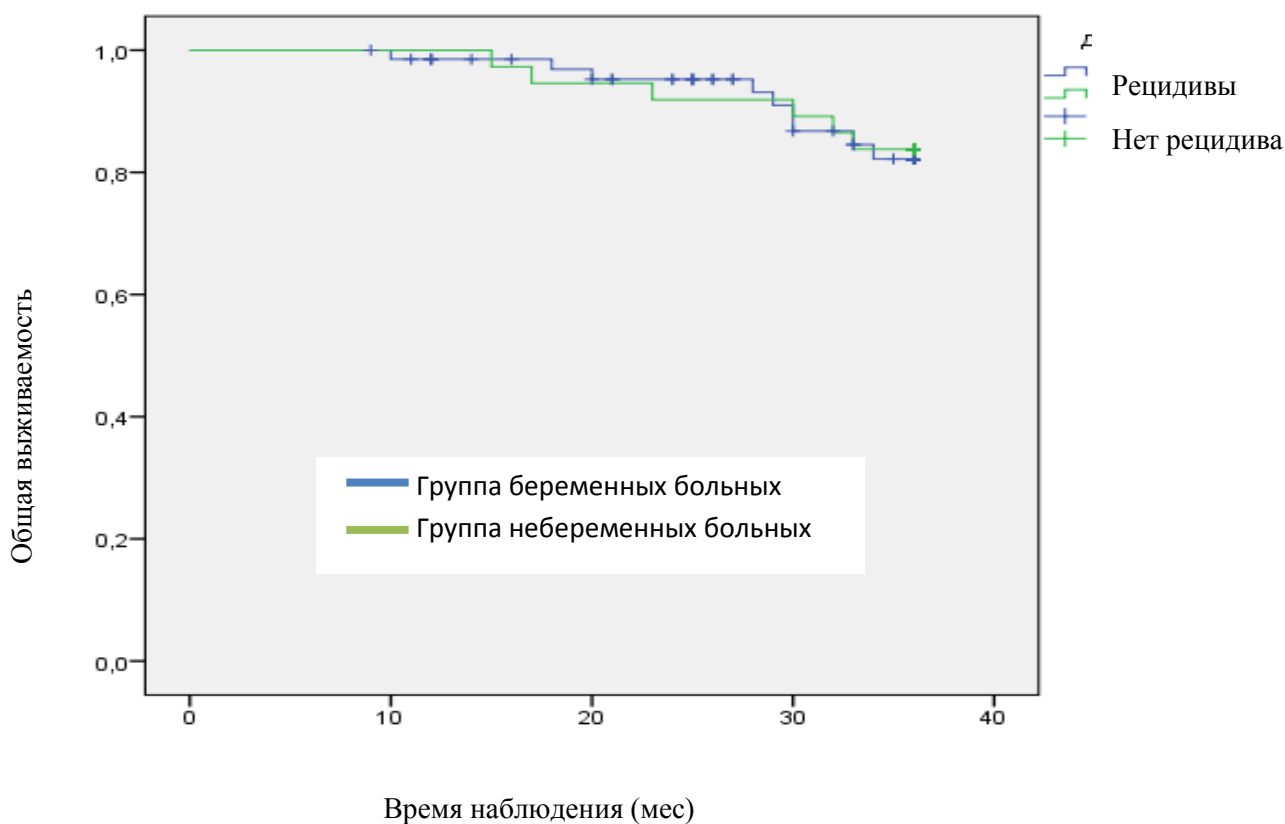
<b>Показатель</b>		<b>Основная группа (n=68)</b>	<b>Группа сравнения (n=38)</b>
Возраст при заболевании, медиана (разброс)		34 (24-44)	33 (23-41)
Гистологический вариант	инфильтративный протоковый	41 (60,3%)	25 (65,8%)
	инфильтративный дольковый	26(38,2%)	13 (34,2%)
	медулярный рак	1 (1,5%)	0
Стадия	локализованная (I/II)	40 (58,8%)	26 (68,4%)
	генерализованная (III/IV)	28 (41,2%)	12 (31,6%)
Рецидивы		5 (7,3%)	1 (2,6%)
Смерть		10 (14,7%)	8 (21,1%)

За время наблюдения в основной группе умерло 10 пациенток, что составило 14,7% случаев. Причиной смерти во всех случаях являлось основное заболевание.

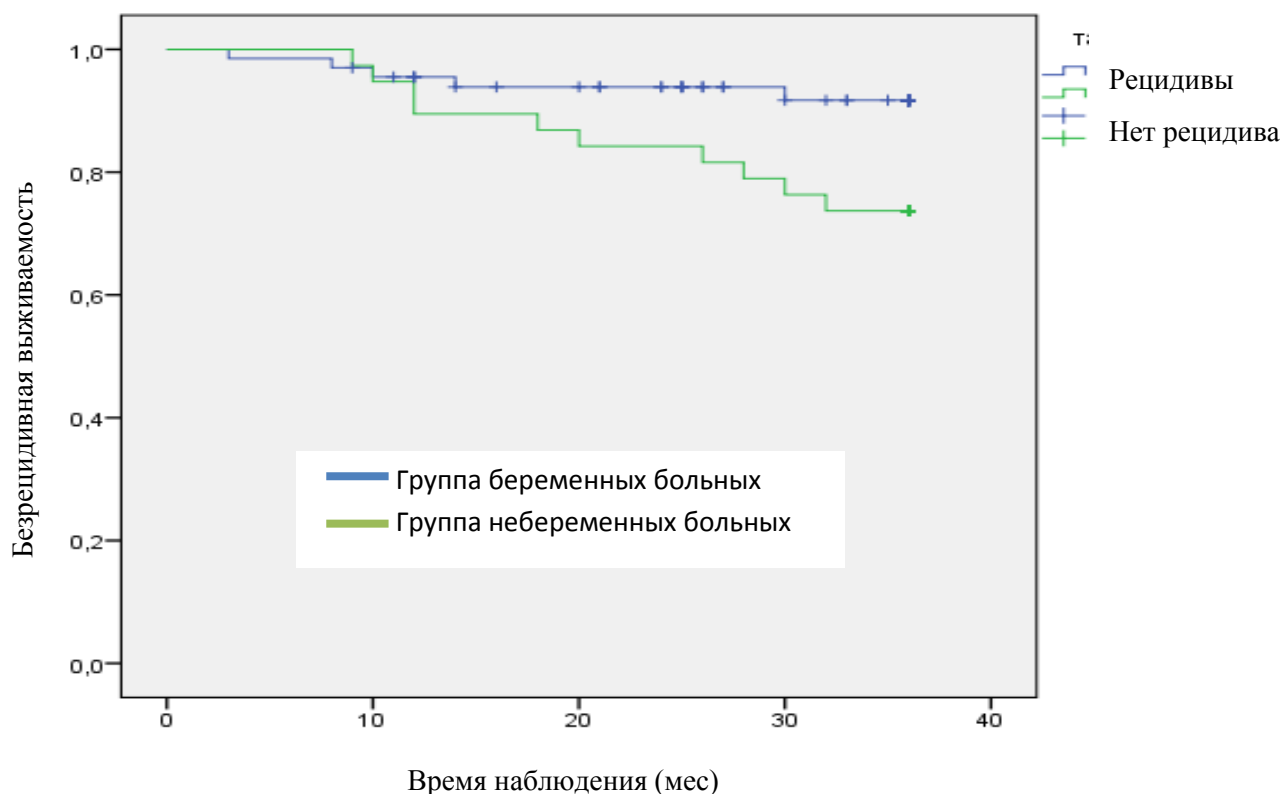
Рецидивы заболевания наблюдались у 5 женщин (7,3%), из них у 3 были выявлены метастазы: у двоих метастазы в печень и легкие, у одной метастазы в печень, легкие, в кости и головной мозг. Одна пациентка IV стадии заболевания после родов продолжает получать непрерывное лечение. Из 68 пациенток, вошедших в исследование, на момент опроса 52 женщины находились в ремиссии. В результате исследования установлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости в группах сравнения не различаются (Таблица 38, Рисунок 14 и 15).

**Таблица 38.** Общая и безрецидивная выживаемость женщин больных РМЖ

Группы	12мес.	24мес.	36 мес.	60 мес.
<b>Общая выживаемость</b>				
Основная группа (n=68)	100%	96%	81%	71%
Группа сравнения (n=38)	97%	88%	82%	72%
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
Основная группа (n=67)	96%	93%	90%	80%
Группа сравнения (n=38)	89%	83%	69%	69%



**Рисунок 14.** Сравнение общей выживаемости при РМЖ (36 месяцев)



**Рисунок 15.** Сравнение безрецидивной выживаемости при РМЖ (36 месяцев)

### Лимфома Ходжкина

В исследование было включено 30 женщин (основная группа), у которых ЛХ была выявлена во время беременности. Группу сравнения составили 264 женщины, у которых и при диагностировании заболевания и впоследствии до опроса не было беременности (данные о пациентках группы сравнения проанализированы проф., д.м.н. Шмаковым Р.Г. и сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина д.м.н. Деминой Е.А и к.м.н. Пыловой И.В.). Сведения о пациентках обеих групп представлены в Таблице 39.

**Таблица 39.** Сведения пациенток с ЛХ

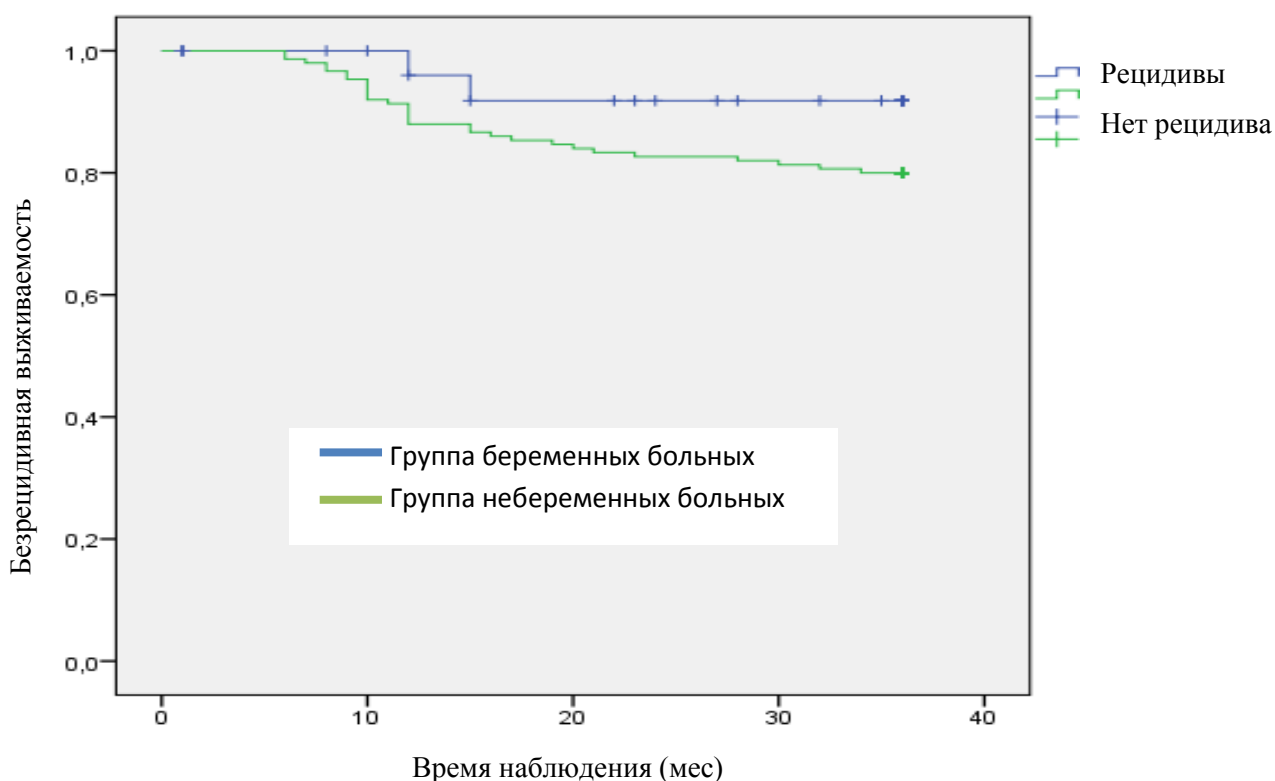
Показатель		Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=264)
Возраст при заболевании, медиана (разброс)		27 (20-34)	26 (14-44)
Гистологический вариант	нодулярный склероз	26 (86,7%)	168 (63,6%)
	смешанноклеточный	4 (13,3%)	64 (24,3%)
	лимфоидное преобладание	0	3 (1,1%)
	лимфоидное истощение	0	8 (3%)

	без варианта	0	24 (9%)
Стадия	локализованная (I/II)	22 (73,3%)	193 (73,1%)
	генерализованная (III/IV)	5 (16,7%)	71 (26,9%)
	без стадии	3 (10%)	0
Рецидивы		2 (6,7%)	34 (17%)

Одна женщина из основной группы через 12 лет после родов умерла от остановки сердца. У двух пациенток (6,7%) был выявлен рецидив заболевания через 12 и 15 месяцев. На момент опроса 29 женщин (96,7%), находились в полной ремиссии. При сравнении групп исследования было выявлено, что показатели общей и безрецидивной выживаемости в группах не различаются (Таблица 40 и Рисунок 16)

**Таблица 40.** Общая и безрецидивная выживаемость женщин с ЛХ

Группы	12мес.	24мес.	36 мес.	60 мес.
<b>Общая выживаемость</b>				
Основная группа (n=30)	100%	100%	100%	100%
Группа сравнения (n=264)	99%	97%	95%	94%
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
Основная группа (n=30)	97%	93%	93%	93%
Группа сравнения (n=264)	90%	85%	81%	77%



**Рисунок 16.** Сравнение безрецидивной выживаемости при ЛХ (36 месяцев)

### Неходжкинские лимфомы

Был изучен катемнез 17 из 23 пациенток с НХЛ. Все пациентки (100%) на момент опроса достигли полной ремиссии. Ни у одной из пациентки не наблюдался рецидив заболевания.

После родоразрешения и проведения противоопухолевого лечения в полном объеме у 30 женщин нашего исследования (основная группа) повторно наступила беременность, из них: 20 родили детей, 6 сделали аборт и у 4 произошел выкидыш. Ни у кого из этих женщин не наблюдался рецидив заболевания.

Все вышеизложенное позволяет утверждать, что при проведении адекватного лечения во время беременности пациенткам с лимфомами и РМЖ показатели общей и безрецидивной выживаемости не ухудшаются. Т.е. наличие беременности не влияет на прогноз и исход заболевания.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы наблюдается рост онкологической заболеваемости населения. Частота диагностирования злокачественных опухолей во время беременности ежегодно возрастает и, в настоящее время, достигла значения 1:1000 [97,133,65]. В связи с этим представляется весьма актуальным и важным исследовать влияние беременности на течение злокачественного заболевания и изучить последствия противоопухолевого лечения на акушерские и неонатальные исходы.

Выбор тактики лечения и ведения беременности у пациенток с онкологическими заболеваниями до сих пор остается дискуссионным. До последнего времени считалось, что беременность отягощает течение онкологического заболевания, а противоопухолевое лечение оказывает отрицательное влияние на здоровье детей. Такое представление о взаимовлиянии беременности и опухолевого процесса друг на друга влекло за собой требование либо прервать беременность, либо провести досрочное родоразрешение. Тактика искусственного прерывания беременности у пациенток с онкологическими заболеваниями подкреплялась приказом Минздрава РФ от 28 декабря 1993г. Сравнительно недавно были опубликованы работы, опровергающие указанные выше представления [65,25,66,12]. Авторы сообщали, что при адекватном выборе тактики противоопухолевого лечения можно сохранить беременность и одновременно не ухудшить прогноз онкологического заболевания. Современные специалисты считают, что тактика лечения онкологического заболевания зависит от типа опухоли, стадии заболевания и срока беременности, а применение ХТ со II триместра беременности относительно безопасно. Накопленный опыт позволил пересмотреть на законодательном уровне перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности. По данным приказа Минздрава РФ от 3 декабря 2007г. №736 (ред. от 27.12.2011г.) при сроке беременности 12 недель во всех случаях вопрос о прерывании беременности решается индивидуально

консилиумом врачей, за исключением лишь случаев выявления злокачественных новообразований области малого таза.

Тем не менее для практикующих врачей акушеров-гинекологов и онкологов/гематологов остается много спорных вопросов относительно выбора противоопухолевых препаратов и их дозировки, профилактики возможных осложнений во время беременности, выбора оптимальных сроков родоразрешения и сроков проведения последнего курса ХТ перед родами.

В нашей работе было изучено воздействие ХТ на организм беременных пациенток с наиболее распространенными онкологическими заболеваниями. По данным научной литературы до 70% всех злокачественных заболеваний, диагностированных во время беременности, приходится на рак молочной железы, рак шейки матки и онкогематологические заболевания (лимфомы, миелопролиферативные новообразования, лейкозы) [48]. Среди всех женщин с РМЖ (в общей популяции) почти четверть (в 23% случаев) составляют женщины репродуктивного возраста, а среди женщин с лимфомами - 81% случаев.

Мы проанализировали особенности анамнеза, соматического статуса, течения и исхода беременности 155 пациенток с лимфомами и РМЖ. Для понимания степени влияния физиологических изменений во время беременности на фармакокинетические показатели препаратов был проведен лекарственный мониторинг доксорубицина и циклофосфамида, использующихся в схемах лечения лимфом и РМЖ. Было оценено влияние ХТ на качество жизни беременных пациенток. Изучено влияние ХТ на рост и развитие плода, состояние здоровья новорожденных и отдаленные показатели здоровья детей. Нами было изучено влияние беременности на прогноз и исход онкологического заболевания.

В настоящее исследование было включено 217 беременных женщин. Они были разделены на две группы: основную и контрольную. **Основная группа (1 группа)**, в свою очередь, была разделена на **подгруппу 1А** – беременные женщины с лимфомами и РМЖ, получавшие ХТ во время беременности, и **подгруппу 1Б** – беременные пациентки с лимфомами и РМЖ, не получавшие ХТ во время беременности. **Контрольная группа (2 группа)** включала соматически здоровых

пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Также в исследование вошли небеременные женщины (**группа сравнения**) с лимфомами и РМЖ сопоставимые с беременными пациентками по возрасту, типу и гистологическому варианту опухоли, стадии заболевания. Группа сравнения была разделена на ретроспективную группу и проспективную группу.

Распределение пациенток по возрасту в группах исследования достоверно не различалась ( $p=0,096$ ). Средний возраст беременных пациенток с РМЖ составил  $34,4\pm 4,7$  лет, с ЛХ  $26,4\pm 4,2$  лет, а с НХЛ  $30,7\pm 3,9$  лет, что соответствует литературным данным [134,25,4,16].

Онкологическая отягощенность семейного анамнеза в 2-2,5 раза чаще наблюдалась у пациенток основной группы, чем в контрольной группе. Среди онкологических заболеваний, существовавших у ближайших родственников пациенток, наиболее часто встречался РМЖ: в 1А подгруппе - 12,3%, в 1Б подгруппе - 4,1%. Наследственная предрасположенность, как известно, является одним из основных факторов развития РМЖ. В 1997 году была опубликована работа [49] в которой утверждалось, что РМЖ, выявленный во время беременности, в 3 раза чаще имеет наследственный характер, чем РМЖ вне беременности. В исследованиях, опубликованных позже другими авторами, данное утверждение не подтвердилось [50].

К факторам риска развития РМЖ также относится и наличие ФКМ. По нашим данным ФКМ достоверно чаще встречаются в основной группе (9,4% и 18,4% случаев в 1А и 1Б подгруппах соответственно), чем в контрольной группе (1,6%). Таким образом, наши результаты совпадают с данными научной литературы о наличии взаимосвязи между ФКМ и риском развития РМЖ [100,18].

Особый интерес для специалистов представляют исследования, направленные на изучение влияния программ ВРТ (в частности препаратов стимуляции овуляции), на развитие опухолевого процесса. Результаты таких исследований, имеющиеся в научной литературе, противоречивы. Противоречивость выводов, в основном, обусловлена коротким периодом наблюдения. В 2016 г. было проведено исследование [119], направленное на оценку

долгосрочного риска развития РМЖ у женщин после стимуляции яичников в программах ВРТ (период с 1980 по 1995 гг.). Среди 25 108 женщин (средний возраст в начале исследования 32,8 года; среднее число циклов ЭКО 3,6) было выявлено 839 случаев инвазивного РМЖ и 109 случаев РМЖ *in situ* (медиана наблюдения 21,1 год). Полученные результаты, позволили авторам сделать вывод о том, что риск развития РМЖ у женщин после проведения программ ВРТ, не отличался существенно от риска развития РМЖ в общей популяции (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,93–1,09). В нашем исследовании у 6 пациенток с онкологическими заболеваниями и у 5 соматически здоровых женщин беременность наступила в результате проведения программы ВРТ. Частота применения программ ВРТ в группах исследования достоверно не различалась (в 1А подгруппе составила 1,9%, в 1Б подгруппе - 8,2%, во 2 группе – 8,1% ( $p=0,113$ )). У всех 6 пациенток с ВРТ основной группы был диагностирован РМЖ. Эти 6 пациенток на момент вступления в программу ВРТ имели ФКМ. Возможно, это обстоятельство и отсутствие онкологической настороженности у пациенток и специалистов привело к тому, что опухолевые заболевания были диагностированы лишь во время беременности. Таким образом, на этапе вступления женщин в программу ВРТ необходимо учитывать наличие факторов риска и фоновой патологии в молочной железе, а также проводить качественный маммологический скрининг.

Каждая вторая пациентка (50,9% и 51% в 1А и 1Б подгруппах соответственно) со злокачественным заболеванием, включенная в наше исследование, была первородящей. Беременность для нее была крайне желанной. Один ребенок был у каждой третьей женщины. Двух и более детей имели 18,9% пациенток в 1А подгруппе и 8,2% женщин в 1Б подгруппе. Вне зависимости от тяжести заболевания ни одна из пациенток основной группы не пожелала прервать беременность. Такой подход во многом оправдан, поскольку, во-первых, прерывание беременности не улучшает прогноз заболевания [42,85], а порой возможные осложнения, связанные с прерыванием беременности, могут даже отрицательно повлиять на течение заболевания [75]. Во-вторых, противоопухолевое лечение оказывает негативное влияние на репродуктивную

функцию женщины и вызывает бесплодие [5]. В-третьих, после окончания противоопухолевого лечения планирование последующей беременности возможно не раньше, чем через 3 года после достигнутой стойкой ремиссии [25,4]. Более половина пациенток (65,2%) из основной группы нашего исследования были старше 30 лет (из них 25,8% первородящих), а 32,9% пациенток старше 35 лет (из них 12,3% первородящих). Прерывание настоящей беременности у этих женщин может привести к тому, что в будущем у пациентки возникнут трудности с наступлением беременности, либо женщина вообще не сможет иметь детей. То есть прерывание настоящей беременности увеличивает вероятность ухудшения качества жизни пациенток.

В наше исследование вошли пациентки с наиболее распространенными типами опухолями, встречающиеся во время беременности, - с РМЖ и лимфомами. При оценке морфологической характеристики опухоли и стадии заболевания было выявлено следующее. При ЛХ наиболее часто встречались локализованные (I и II) стадии заболевания и благоприятный гистологический вариант опухоли (нодулярный склероз). При РМЖ и НХЛ, наоборот, встречались более распространенные (II-III) стадии заболевания и неблагоприятные гистологические варианты (при РМЖ - умеренно- и низкодифференцированный тип опухоли, при НХЛ – В-крупноклеточная лимфома). Для беременных пациенток с РМЖ было характерно отсутствие рецепторов к прогестерону и эстрогенам, отсутствие амплификации гена HER-2/neu (triple-негативный рак). Отсутствие рецепторов в тканях опухоли имеет плохой прогноз для пациентки. Но это никак не связано с беременностью, а обусловлено характерной особенностью этих опухолей в данной возрастной категории женщин. В научной литературе сообщается, что неблагоприятные варианты РМЖ и НХЛ чаще всего встречаются в репродуктивном возрасте [97,134,108]. Современные программы лечения напрямую зависят от типа опухоли и стадии заболевания. При диагностировании более распространенной стадии заболевания лечение должно быть незамедлительным и агрессивным. Это, в свою очередь, сказывается на тактике

ведения беременности. Отсюда высокая частота прерывание беременности или преждевременное родоразрешение при выявлении агрессивных типов РМЖ и НХЛ.

При диагностировании онкологического заболевания существуют следующие варианты тактики ведения беременности:

1. Прерывание беременности/преждевременное родоразрешение;
2. Пролонгирование беременности с динамическим наблюдением за опухолевым процессом до сроков жизнеспособного плода с лечением после родов;
3. Пролонгирование беременности с проведением противоопухолевого лечения во время беременности.

Проведение ХТ во время беременности до сих пор остается спорным вопросом. В 1968 г. впервые был описан случая применения ХТ для лечения беременной женщины. Позже были опубликованы работы, в которых авторы сообщали о своем опыте наблюдения о применении ХТ во время беременности (в том числе и в I триместре). Исследователи указывали, что применение ХТ в I триместре вызывает серьезные ВПР у детей, а использование химиопрепаратов во II-III триместрах не влияет на здоровье новорожденных [108,26,65]. В рекомендациях FDA (Food and Drug Administration) США к использованию лекарственных средств химиотерапевтические препараты с целью указания на их возможное тератогенное действие относят к категории D и X, но несмотря на эти риски эти препараты могут быть использованы в определенных ситуациях. По мнению европейского общества медицинских онкологов (ESMO), противоопухолевое лечение должно проводиться беременным пациенткам, а алгоритм лечения лимфом и РМЖ во время беременности должен быть приближен к алгоритму лечения аналогичных опухолей вне беременности [108].

С 1987 по 2000 гг. в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова было отмечено 7 случаев диагностирования лимфом у беременных пациенток. В 4 случаях была применена “старая” тактика ведения беременность - беременность был прервана. В трех остальных случаях пациентки категорически отказались от прерывания беременности – беременность была пролонгирована. С 2000 по 2019 гг. в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова прерывание беременности было проведено 9 пациенткам с

лимфомами и РМЖ. Показанием к прерыванию беременности послужило отсутствие возможности пролонгирования беременности: наличие в I триместре III-IV стадии РМЖ и агрессивного течения лимфом с обширным поражением узлов, во II триместре – в случае тяжелой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности.

Тактика ведения пациенток в нашем исследовании зависела от типа опухоли и срока диагностики заболевания. У 105 пациенток (67,7% от числа пациенток основной группы) злокачественные заболевания были выявлены во II триместре беременности. При чем 82 женщинами требовалось незамедлительное проведение лечения. У 20 женщин (12,9% от числа пациенток основной группы) заболевание было диагностировано в III триместре. Лечение во время беременности было проведено 4 пациенткам, в остальных случаях начинать лечение было нецелесообразно и оно было отложено на послеродовой период. На ранних сроках беременности (I триместр) заболевание было выявлено у 30 пациенток (19,4% от числа пациенток основной группы). Эти заболевания были I-II стадии и имели медленно прогрессирующий тип опухоли. Именно это, во многом, позволило специалистам пролонгировать беременность и провести в 66,6% случаев лечение со II триместра и в 33,4% случаев отложить лечение на послеродовой период. Как было указано выше, тип опухоли имеет большое значение в выборе тактике ведения беременности. В нашем исследовании мы наблюдали, что пациенткам с НХЛ и РМЖ в подавляющем большинстве (73,9% и 76,9% соответственно) случаев требовалось незамедлительное проведение лечения во время беременности, а пациенткам с ЛХ неотложная терапия требовалась только в половине (46,3%) случаев.

В нашем исследовании противоопухолевое лечение включало либо проведение ХТ (86 женщинам из 106) либо (только пациенткам с РМЖ) оперативное лечение с последующим проведением ХТ (20 пациенткам из 106). Химиопрепараты начинали вводить пациенткам основной группы после окончания I триместра беременности, когда уже завершено формирование плаценты, выступающей в качестве защитного барьера между лекарственными средствами и

плодом. Наиболее часто в программе ХТ использовались следующие схемы: АС - у 84,3% пациенток с РМЖ, АВВД - у 52,6% женщин с ЛХ и ЕРОСН/ДА-ЕРОСН - у 52,9% пациенток с НХЛ. По мнению ряд авторов препараты, используемые в этих схемах лечения, относительно безопасны во время беременности [134,108,26,90,102]. Aviles A. et al в 2001 г. свое работе [33] показал, что использование АВВД даже в I триместре беременности не оказывает влияние на здоровье детей. Медиана начала проведения ХТ пациенткам основной группы составила 24 [19;28] недели. Пациенткам чаще всего проводилось от 2 до 4 курсов ХТ. Последний курс ХТ нашим пациенткам, в связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и плода, проводился за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения. В 90,6% случаев в программах лечения использовались алкилирующие препараты (циклофосфамид), которые неизбежно вызывают угнетение костномозгового кроветворения с развитием анемии, лейкопении и тромбоцитопении, подавление иммунитета, повреждение кожи, алопеции и мукозит слизистых оболочек. Препарат антрациклинового ряда (доксорубицин, эпирубицин), обладающий кардиотоксичностью, применялся в 89,6% случаев. Исходя из этого мы посчитали целесообразно изучить ФК этих препаратов в организме беременных пациенток.

По данным научной литературы оперативное лечение РМЖ во время беременности является безопасной процедурой на любом сроке беременности, при этом риск развития самопроизвольного выкидыша минимален [42,114,13]. В нашей работе мы наблюдали, что оперативное лечение пациенткам основной группы проводилось в 35% случаев в I триместре, в 60% случаев во II триместре беременности и в 5% в III триместре. Медиана срока беременности при проведении операции составила 17 [12;24] недель. При проведении оперативного лечения (радикальная мастэктомия или радикальная резекция) самопроизвольного выкидыша у нас не наблюдалось. Угрозы прерывания беременности удалось избежать благодаря адекватному обезболиванию в интраоперационном и постоперационном периодах.



Нашим пациенткам лучевая терапия в качестве противоопухолевого лечения не проводилась. Мы склоняемся к мнению, что проведение лучевой терапии во время беременности возможно лишь в случае крайней необходимости, когда нет возможности отложить лечение до послеродового периода. Зона облучения должна находиться выше диафрагмы, а доза облучения не должна превышать 100 мГр. Для защиты плода следует использовать свинцовый фартук.

По мнению специалистов, как было уже сказано выше, проведение ХТ во II и III триместрах относительно безопасно, но, тем не менее, такая беременность относится к группе высокого риска по развитию ЗРП, преждевременным родам, преждевременному разрыву плодных оболочек и антенатальной гибели плода [42,108]. В ходе нашей работы у беременных женщин с лимфомами и РМЖ присутствовали как акушерские осложнения, так и осложнения, обусловленные специфическим действием на организм пациенток химиотерапевтических препаратов.

Наиболее распространённым акушерским осложнением течения беременности, как в основной группе, так и контрольной группах был ранний токсикоз (35,8%, 32,6% и 33,9% в 1А, 1Б и 2 группах соответственно,  $p > 0,6$ ). По нашим данным, проведение ХТ пациенткам с лимфомами и РМЖ не сопровождалось повышением частоты угрозы прерывания беременности или угрозы преждевременных родов ( $p > 0,1$ ). Частота развития ЗРП в группах исследования также достоверно не различалась. В подгруппе 1А у 5 пациенток развилась плацентарная недостаточность с ЗРП. Программа ВЕАСОРР-14 применялась для лечения только трех пациенток, у которых присутствовал большой объем опухоли с выраженной опухолевой интоксикацией и анемией, которые сами по себе крайне неблагоприятны для плода. Поэтому нельзя уверенно говорить о наличии причинно-следственной связи между развитием у пациентки плацентарной недостаточности и применённой для лечения опухолевого заболевания схемой ХТ. Частота остальных акушерских осложнений беременности также в группах исследования достоверно не различалась.

Осложнения, связанные с применением ХТ, обусловлены токсическим действием противоопухолевых препаратов на систему кроветворения (снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота), кожу и ее придатки (алопеция). Выраженным миелосупрессивным действием обладают антрациклиновые антибиотики, алкилирующие вещества и таксаны. В группах нашего исследования наиболее частым осложнением во время беременности была анемия различной степени тяжести. Как и следовало ожидать, частота развития анемии в подгруппе, пациентки которые получали ХТ во время беременности (1А), было статистически значимо выше (почти в 2 раза), чем в группах 1Б и 2 ( $p=0,003$  и  $p<0,001$ ). На рисунке 4 (стр. 76) показано, что уровень гемоглобина и количество эритроцитов у беременных пациенток снижается по мере увеличения количество курсов ХТ. При чем показатель гемоглобина в подгруппе 1А стал ниже 110 г/л после 2-х курсов ХТ. Важно помнить, что миелосупрессивный эффект препаратов достигает своего пика на 10-15 день после проведения ХТ, но к 21 дню после приема препаратов система гемопоэза восстанавливается. Исходя из этого, казалось пациенткам, получавших ХТ во время беременности, вообще нецелесообразно проводить антианемическое лечение. Однако следует учесть, что в случае значительного снижения уровня гемоглобина ( $Hb<90$  г/л) возможно не благоприятное воздействие анемии на плод и в этом случае антианемическое лечение необходимо. Выбор метода антианемического лечения зависит от показателей крови: при снижении сывороточного железа и уровне гемоглобина ниже 90 г/л препаратом выбора является препарата железа, а при уровне гемоглобине ниже 70 г/л показано переливание эритроцитарной взвеси.

Мы сравнили показатели крови беременных и небеременных пациенток после проведения ХТ. У беременных пациенток разница медиан (%) уровня гемоглобина и эритроцитов до и после 2 курса ХТ была статистически значимо меньше, чем у небеременных. По нашему мнению, это обусловлено тем, что в организме беременной пациентки за счет физиологических изменений происходит снижение концентрации химиопрепаратов и, как следствие, снижается их

миелосупрессивное действие на организме (уровень гемоглобина снижается медленней, чем у небеременной пациентки). Разница медиан (%) уровня гемоглобина и эритроцитов до проведения ХТ и после 4 курса ХТ в группах беременных и небеременных пациенток уже достоверно не различалась. То есть кривая, описывающая разность медиан гемоглобин и эритроцитов в организме беременных женщин располагается ниже соответствующей кривой небеременных пациенток. К сроку завершения 4 курса ХТ эти кривые достигают одинаковых максимальных значений. Такое явление, возможно, связано с тем, что к 4 курсу ХТ, который уже проводился в III триместре (медиана 29 [25;32] недель), в организме беременной пациентки происходит интенсивное увеличение объема циркулирующей крови, вследствие чего уровень гемоглобина резко снижается и разность медиан достигает тех же значений, что и у небеременных женщин. Разница медиан (%) уровня тромбоцитов и лейкоцитов у беременных и небеременных женщин достоверно не различалась после проведения ХТ. Однако частота развития лейкопении была статистически значимо ниже у беременных пациенток, чем у небеременных женщин. Частота развития анемии и тромбоцитопении в этих группах исследования достоверно не различалась. О повышении в крови соматически здоровых беременных женщин количества лейкоцитов (на 20%), абсолютного и относительного содержания нейтрофилов, играющих важную роль в неспецифическом иммунитете матери и плода, ранее сообщалось в работе [24]. По мнению авторов [24] это происходит из за того, что во время беременности происходит увеличение уровня прогестерона и эстрогенов и, скорее всего, как это уже наблюдалось в условиях *in vitro*, указанные гормоны, взаимодействуя с ядерными и мембранными рецепторами нейтрофилов повышают функциональную активность нейтрофилов.

Таким образом, можно сделать вывод, что миелосупрессивное действие химиопрепаратов на организм беременных пациенток менее выражен, чем на организм небеременных женщин. Такое явление связано с тем, что в организме беременных женщин происходят ряд физиологических изменений которые, в том числе, могут оказывать влияние и на ФК и ФД лекарственных средств.

Особое внимание заслуживает вопрос понимания степени влияния злокачественного заболевания и ХТ на свёртывающую систему крови. Беременность является гиперикоагуляционным состоянием и риск развития ВТЭО в 5 раз выше чем у небеременных женщин. Онкологическое заболевание увеличивает риск развития ВТЭО в 4 раза, а проведение ХТ - в 7 раз [80,99]. До настоящего времени нет достоверных данных о частоте развития ВТЭО при сочетании вышеперечисленных факторов. В работе 2016 г. [47] авторы изучили риск развития ВТЭО, тромбоза глубоких вен и легочной эмболии среди 2826 беременных пациенток с 10 наиболее распространенными злокачественными новообразованиями. Риск развития ВТЭО был повышен у беременных пациенток с РШМ (ОШ 8,64, 95% ДИ (2,15–34,79)), раком яичников (ОШ 10,35, 95% ДИ (1,44–74,19)), ЛХ (ОШ 7,87, 95% ДИ (2,94–21,05)) и миелоидным лейкозом (ОШ 20,75, 95% ДИ (6,61–65,12)). У беременных пациенток с РМЖ риск развития ВТЭО был повышен незначительно, но с учетом распространенности заболевания профилактика ВТЭО для данной категории женщин не является менее актуальной. Недостатком данного исследования является отсутствие сведений о наличии антикоагулянтной терапии у этих пациенток. В руководстве по тромбопрофилактики в акушерство –гинекологической организации, выпущенном АСОГ и RCOG, нет никакой информации о профилактике ВТЭО у беременных пациенток со злокачественными заболеваниями [32,112]. В нашем исследовании у 35,3% пациенток (у 6 из 17 женщин) с НХЛ, получавших ХТ во время беременности, был диагностирован тромбоз вен различной локализации. Лишь у одной из 19 пациенток (5,3%) с ЛХ на фоне проведения ХТ был зафиксирован тромбоз внутренней яремной вены в месте установки внутривенного катетера. Как известно, при НХЛ вне беременности ВТЭО встречаются также часто, как и при солидных опухолях, а при ЛХ тромбозы во всех ситуациях крайне редки. Таким образом, частота тромбозов больше связана с характером болезни, чем с видом лечения. Необходимо отметить, что все пациентки в основной группе получали НМГ в профилактических и высокопрофилактических дозах. После проведения ХТ мы оценили показатели системы гемостаз (фибриноген, АЧТВ) беременных

пациенток с лимфомами и РМЖ и обнаружили их статистически значимые различия с аналогичными показателями для небеременных пациентками с такими же заболеваниями. Так у беременных пациенток, в отличие от небеременных женщин, уровень фибриногена повышалось (после 2-х курсов ХТ), а АЧТВ сокращалось (после 3-х курсов ХТ). Это свидетельствует о склонности организма беременных женщин к тромбообразованию после ХТ и, следовательно, беременным пациенткам с гинекологическими и гематологическими заболеваниями, а особенно при планировании противоопухолевого лечения (ХТ и/или хирургическое лечение) необходимо проводить антикоагулянтную терапию.

При сочетании онкологического заболевания с беременностью актуальной проблемой остается вопрос о сроке родоразрешения. Как было сказано ранее, некоторые специалисты предлагают отложить лечение до послеродового периода и в интересах матери провести досрочное родоразрешение [79]. По мнению специалистов, такая тактика позволяет минимизировать риски для плода, хотя это и не всегда оправдано. Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки при выхаживания недоношенных детей сохраняется вероятность нарушения когнитивной, неврологической, кардиологической, дыхательной и других функции (особенно у детей с низкой массой тела). С другой стороны, отсутствие лечения (при его необходимости) и пролонгирование беременности до жизнеспособности плода (хотя бы до 34-35 недель) могут привести к ухудшению прогноза заболевания.

Частота досрочного родоразрешения у пациенток с онкологическими заболеваниями до настоящего времени остается достаточно высокой. В нашем исследовании частота преждевременных родов у пациенток 1А и 1Б подгруппы составила 43,4% и 57,2% соответственно. То есть существенных различий между частотой преждевременных родов у беременных пациенток, получавших ХТ, и не получавших лечение не было ( $p=0,112$ ). Отметим, что частота преждевременных родов среди пациенток с НХЛ была в 2 раза выше, чем среди пациенток с ЛХ. По нашему мнению, это обусловлено тем, что НХЛ является более агрессивным заболеванием, чем ЛХ, и его лечение довольно часто связано с необходимостью

незамедлительного применения тератогенных препаратов. Последнее создает предпосылки к досрочному родоразрешению. В нашем исследовании в 81,1% случаев пациентки основной группы были досрочно родоразрешены именно в связи с такой необходимостью. Высокая частота досрочного родоразрешения привела к увеличению частоты проведения операции кесарево сечение (50,9% и 71,4% в 1А и 1Б подгруппах соответственно,  $p=0,017$ ).

В нашем исследовании мы наблюдали, что в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова до 2013 года пациенток родоразрешали на сроке беременности 34-35 недель. С 2014 года тактика была пересмотрена и было решено проводить дополнительный курс ХТ и родоразрешать на сроке 37 недель. Единственным показанием для досрочного родоразрешения остается ухудшение состояния здоровья пациентки и заключение специалиста о необходимости безотлагательно начать терапию, несовместимую с беременностью. Так частота преждевременного родоразрешения в основной группе до 2013 года составляла 67,8%, а с 2014 по 2019 года – 36,5% ( $p<0,001$ ). Частота проведения кесарева сечения снизилась с 72,9% до 47,9% случаев ( $p=0,003$ ).

Одной из задач нашего исследования являлось изучение влияния ХТ на рост и развитие плода. Как известно, на сложный механизм роста и развития плода во время беременности влияет множество факторов. Помимо таких общепопуляционных рисков, как стресс, вредные привычки и ожирение, непосредственное негативное воздействие на процесс роста и развития плода оказывают лекарственные препараты, принимаемые беременными женщинами. Степень воздействия химиопрепаратов на развитие ребенка и, особенно, отдаленные результаты детально не исследована. Результаты когортных исследований, проведенных в предыдущие годы, противоречивы: в одних сообщается о повышении риска рождения маловесных детей к сроку гестации, в других влияние ХТ на рост плода не обнаружено [26,52,3029,1]. Такое разногласие, вероятно, связано с тем, что авторы сообщали о ведении пациенток с разными типами опухоли с использованием разных программ лечения. Корреляционный анализ серий УЗ-исследований роста плода, подвергнувшегося антенатально

воздействию ХТ, позволил установить взаимосвязь (коэффициент корреляции по Пирсону составил  $r=-0,379$ ) между показателями роста плода, длительностью, проводимого химиотерапевтического лечения, и кумулятивной дозой цитотоксических препаратов, вводимых женщине во время беременности.

Однако по данным нашей работы частота рождения детей с малым весом (ниже 10-го перцентиля) к сроку гестации в основной и контрольной группах наблюдения статистически значимо не различалась ( $p=0,204$ ). Однако отметим, что частота рождения детей в диапазоне ниже 20-го и выше 10-го перцентиля наблюдалась чаще в группе с лечением, чем в остальных группах ( $p=0,01$ ). Результаты, полученные нами, не позволяют однозначно говорить о наличии причинно-следственной связи между малым весом к сроку гестации детей и проведенным их матерям химиотерапевтическим лечением. Аналогичные данные для пациенток с лимфомами и РМЖ были получены и Amant et al. 2018 г [65]. Интересно отметить, что в случае проведения ХТ препаратами платины (например при лечении рака шейки матки), причинно-следственная связь, о которой говорилось выше, присутствовала [65]. Отсутствие определенности в понимании степени влияния проводимого пациентке лечения на массу плода влечет за собой необходимость организации динамического контроля за ростом и развитием плода перед и после каждого курса ХТ.

Известно, что химиотерапевтические препараты оказывают на организм кардио- и нейротоксическое влияние. В нашей работе не обнаружено достоверных различий в частоте развития ВПС и МАРС у детей в группах наблюдения ( $p=0,384$  и  $p=0,473$ ). При этом МАРС были обнаружены только у недоношенных детей. У всех детей с диагностированными МАРС отмечалось спонтанное закрытие дефекта в первые 1,5 года жизни ребенка. При оценке катамнеза детей также не были выявлены отклонения в заболеваемости сердечно-сосудистой системе. Наши результаты совпадают с данными более ранних исследований [29].

В нашей работе мы проанализировали состояние нервной системы ребёнка. Было выявлено, что нарушения функции ЦНС связаны с недоношенностью ребенка. Как известно, ЦНС развивается не только во время беременности, и

поэтому мы считаем, что воздействие ХТ на нейрокогнитивную функцию плода может иметь долгосрочные последствия. При изучении катамнеза детей пациенток основной группы, основанных на мнении родителей, выявлено, что эти дети не отличаются от своих сверстников и растут коммуникабельными, энергичными и любопытными. Также родители отмечают хорошую успеваемость детей в школе. Для выявления тонкостей в нейрокогнитивном развитии ребенка, получавших ХТ антенатально, необходимо проводить дополнительные тесты с привлечением специалистов (психолога).

По данным ряда авторов при назначении ХТ матери со II триместра беременности, риск развития у плода врожденных аномалий развития не увеличивается (в отличие от случаев применения ХТ в I триместре) [26,48,65]. При анализе частоты ВПР было установлено, что частота ВПР и МАР в группах была сопоставима ( $p=0,676$  и  $p=0,703$ ) и не отличалась от частоты диагностирования данных патологий в общей популяции.

Показатели периферической крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина) у детей всех трех групп находились в пределах нормы и не имели статистически значимых различий. Для того чтобы избежать гематологических осложнений во время родов и свести к минимуму риск развития транзиторной миелосупрессии у ребенка мы рекомендуем отказаться от проведения ХТ за 3 недели до запланированной даты родоразрешения, и позволить плоду вывести цитотоксические препараты из своего организма. Точно так же, следует избегать применения ХТ и после 35 недели беременности. Последнее обусловлено тем, в этот период довольно высок риск развития самопроизвольных родов, индуцированных нейтропенией.

В научной литературе отсутствует единое мнение о влиянии онкологического заболевания на неонатальные исходы. В ряде работ сообщается о том, что высокая частота преждевременных родов может приводить к увеличению числа неблагоприятных исходов для плода. Результаты нашего исследования также подтверждают тот факт, что заболеваемость новорожденных в основном связана с их недоношенностью. Мы наблюдали, что 2/3 недоношенных детей (77,8%)



находились после рождения в ОРИТН. Каждому второму из них требовалась дыхательная поддержка. Т.е. заболеваемость недоношенных детей была в основном обусловлена дыхательными расстройствами, внутричерепными кровоизлияниями и асфиксией, возникшими вследствие преждевременного родоразрешения.

В исследованиях [26,44,29] было установлено, что у детей, рожденных досрочно, нарушение когнитивных функций и физического развития наблюдаются вплоть до конца первого года жизни. Результаты нашего опроса показали, что дети, подвергшиеся ХТ антенатально, росли и развивались в соответствии со своим возрастом и не имели каких-либо отклонений. Наши результаты подтверждают выводы предыдущих исследований [29,121,104]. Единственным недостатком исследования является субъективность оценки отдаленных показателей здоровья детей, основанной лишь на анкетировании матерей.

Таким образом, изучая эволюцию подходов к ведению беременности пациенток с лимфомами и РМЖ следует отметить, что тактика родоразрешения (сроки и метод) кардинально поменялась за последние 5 лет. Мы установили, что за последние 5 лет число пациентов, получавших ХТ во время беременности, увеличилось (на 24,7%). Такой подход привел к снижению частоты преждевременных родов (с 67,8% до 36,5%,  $p < 0,001$ ) и позволил снизить заболеваемость новорожденных, связанную с их недоношенностью.

Физиологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, приводят к изменению ФК лекарственных средств и для гарантированного и безопасного лечения таких пациенток может потребоваться коррекция дозы препаратов. Вопрос изменения дозы препаратов особенно важен при использовании противоопухолевых средств. Противоопухолевые препараты имеют узкое терапевтическое окно и при изменении их ФК может снизиться терапевтический эффект или усилится побочное действие [43].

До настоящего времени во всем мире проблемой ФК противоопухолевых препаратов в организме беременной пациентки занимаются лишь две группы исследователей [120,88]. Изучение ФК препаратов в организме беременной

пациентки сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, число пациенток, имеющих онкологические заболевания во время беременности, относительно небольшое. Во-вторых, участие пациенток в таком исследовании обременительно для нее самой с психологической точки зрения. В-третьих, исследование ФК связано с забором крови из вен и для пациенток с онкологическими заболеваниями эта процедура может быть затруднена из-за склерозированности вен, обусловленной действием химиопрепаратов на стенки кровеносных сосудов. В-четвертых, установка дополнительного венозного катетера на длительный срок может повысить риск развития тромбоза.

В нашем исследовании 89,6% беременных пациенток получали доксорубин и 90,6% - циклофосфамид. Поэтому мы сочли целесообразным исследовать ФК именно этих препаратов.

В работе [135] сообщалось, что клиренс (Cl) и объема распределения (Vd) доксорубина у беременных пациенток в течение 48 часов после введения дозы не претерпевал значительных изменений. Небольшие изменения в объеме распределения (<1,32-кратное увеличение доксорубина) были выявлены van Hasselt JG et al [120]. Ими сообщалось о неоптимальном воздействии доксорубина и было предположено увеличение дозы препараты примерно на 5%. В исследовании, проведенном в США, у беременных пациенток уровень клиренса был ниже, чем у небеременных, а остальные параметры оставались в пределах диапазона небеременных пациенток. В работе [135] сообщается, что объем распределения (Vss) для доксорубина у небеременных субъектов составляют от  $572 \pm 215$  до  $682 \pm 433$  л / м<sup>2</sup>. У беременных пациенток нашего исследования Vss равен 915,962 л ( $572,476$  л/м<sup>2</sup>), а у небеременных пациенток Vss - 678,754 л ( $424,22$  л/м<sup>2</sup>). Среднее время удержания (MRT) доксорубина у беременных пациенток в два раза превышает аналогичные показатели у небеременных. Возможно это связано с тем, что у беременных пациенток Vss больше и, как следствие, вероятность накопления препарата в ткани плаценты выше. При этом Cl, период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) и площадь под ФК кривой (AUC<sub>t</sub>) у беременных пациенток не отличаются от показателей контрольной группы.

Доксорубин и его метаболиты могут накапливаться в плаценте и в тканях плода. Несколько исследований *in vivo* подтвердили наличие трансплацентарного переноса доксорубина у людей. Так Karp GI et al [89] сообщали, о двух случаях трансплацентарного переноса доксорубина. В-первом случае у пациентки роды произошли через два дня после введения 20 мг/м<sup>2</sup> доксорубина. Уровень препарата в материнской части плаценты, фетальной стороне плаценты и пуповине составляли соответственно 1,186, 0,786 и 0,083 нмоль/г ткани, но в пуповинной крови препарат обнаружен не был. Во-втором случае пациентка получила 45 мг/м<sup>2</sup> доксорубина и через шестьдесят часов после введения препарата произошла антенатальная гибель плода. Интересно, что сам по себе доксорубин не был обнаружен в тканях плода, но высокий уровень его метаболитов наблюдался в селезенке. Метаболиты также присутствовали (хотя и в более низких концентрациях) в печени, легких, почках, мышцах, сердце и двенадцатиперстной кишке плода. D'Incalci et al обнаружили доксорубин в ткани плода через 15 часов после введения 40 мг препарата (при терапевтическом аборте) [68]. При этом доксорубин присутствовал в высокой концентрации (в 10 раз превышающей материнскую концентрацию) в легких плода, печени и почках, но не был обнаружен в амниотической жидкости, мозге, кишечнике и икроножных мышцах. Исследователи объяснили отсутствие доксорубина в околоплодных водах наличием большого объема распределения во время беременности. Трансплацентарный перенос доксорубина был подтвержден также в двух работах на мышах (перенос около 5%) [51,53]. В отличие от вышеизложенных наблюдений, Willemse et al. [128] в своем исследовании не удалось обнаружить доксорубин в крови новорожденного и в тканях плаценты через три недели после последней инфузии. В других работах [111,40] исследователи также не смогли обнаружить доксорубин и его метаболит в амниотической жидкости, собранной амниоцентезом через 4, 16 и 96 часов после проведения ХТ.

Циклофосфамид, препарат алкилирующего действия, быстро метаболизируется в печени и обладает выраженным кумулятивным эффектом. Связь с белками минимальная и экскретируется в основном с мочой. Мы

установили, что MRT циклофосфамида у беременных превышает в два раза аналогичные показатели у небеременных (также как и доксорубицин). При этом, в отличие от доксорубицина, объем распределения у беременных и небеременных женщин не отличается, т.е. можно предположить, что проникая через плаценту, он не накапливается в ней. Скорость элиминации циклофосфамида ( $T_{1/2}$ ,  $Cl$ , AUC) у беременных пациенток в два раза превышает аналогичные показатели в контрольной группе. До настоящего времени каких-либо исследований ФК параметров циклофосфамида у матерей *in vivo* не проводилось. Прохождение циклофосфамида через трансплацентарный барьер человека наблюдалось лишь в одном исследовании [69]. По данным авторов концентрация циклофосфамида в околоплодных водах составляла 25% от его уровня в материнской плазме. Трансплацентарный перенос *in vivo* у животных (таких как бабуины) наблюдался в работе [54]: концентрация 4-гидроксициклофосфамида (метаболит циклофосфамида) в плазме плода и спинномозговой жидкости соответствовала 25% и 63% значения в материнской крови.

Считаем необходимо отметить, что указанные выше две исследовательские группы изучали также и ФК паклитаксела, доцетаксела и дакарбазина [120,88]. У беременных пациенток в отличие от небеременных в крови было обнаружено увеличение  $Cl$  и объема распределения паклитаксела (1,92 и 2,57-4,21 кратное изменение соответственно), доцетаксела (1,19 и <1,37 кратное изменение соответственно). Авторы предположили, что дозу препаратов необходимо было бы увеличить: для паклитаксела на 37,8% и для доцетаксела на 16,9%.

Таким образом, противоопухолевые химиопрепараты с преимущественно печеночным клиренсом (доксорубицин) имеют ФК, сходную с таковой у небеременных пациентов, но с большим (за счет накопления в плаценте) объемом распределения. У препаратов с преимущественно почечным клиренсом (циклофосфамид) элиминация из организма в два раза превышает таковые показатели у небеременных пациенток, при этом объем распределения не меняется. Этот весьма интересный результат подтверждает теорию, согласно которой воздействие различных лекарств является неоптимальным в контексте

беременности. В настоящее время мы не можем рекомендовать альтернативные стратегии дозирования для беременных женщин. Требуется больше данных, чтобы понять механизмы изменения химиотерапевтического распределения лекарств во время беременности и улучшить рекомендации по дозировке. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизм фармакокинетических изменений доксорубина и циклофосфида во время беременности и оптимизировать лечение беременных пациенток.

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение влияния беременности и родов на исход и прогноз заболеваний (лимфом и РМЖ). Успехи, достигнутые в лечении лимфом и РМЖ, повысили общую и безрецидивную выживаемость пациенток. Так при ЛХ ремиссия наступает в 80-90% случаев, а 5 летняя общая выживаемость достигает 90%. Долгое время считалось, что беременность ухудшает прогноз заболевания пациенток с злокачественными заболеваниями. Так по данным White et al. 5-летняя общая выживаемость беременных пациенток с РМЖ была на 20% ниже, чем у женщин с РМЖ вне беременности [125]. White et al. считали, что неблагоприятная прогностическая ситуация связана как с отрицательным гормональным влиянием самой беременности, так и с выявлением опухолевых заболеваний у беременных пациенток в более распространенной стадии. Последнее обусловлено сложностью диагностики РМЖ во время беременности. Позже были опубликованы работы, авторы которых подбирали группы сравнения не только с учетом стадии, морфологической характеристики опухоли, объема проводимого лечения, но и с учетом возраста женщин [94]. В них было показано, что выживаемость беременных и небеременных пациенток с РМЖ в одинаковых возрастных группах статистически значимо не различалась, а молодой возраст у пациенток с РМЖ являлся неблагоприятным прогностическим фактором.

Нам удалось опросить 115 женщин (с РМЖ - 68, с лимфомами – 47). После родоразрешения пациентки были обследованы и им было проведено дальнейшее противоопухолевое лечение (оперативное лечение, ХТ, лучевая терапия, гормональная терапия). Оценивался один из важнейших показателей

эффективности лечения - показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток. Полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями небеременных пациенток репродуктивного возраста с ЛХ и РМЖ (данные были предоставлены сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина). Сравнительный анализ показал, что 3-х летняя общая и безрецидивная выживаемость пациенток с ЛХ и РМЖ, выявленных во время беременности, не отличалась от общей и безрецидивной выживаемости пациенток с ЛХ и РМЖ, диагностированных вне беременности. У пациенток НХЛ не были отмечены неблагоприятные исходы заболевания. Вышеизложенное позволяет говорить, что беременность и роды не оказывают отрицательного влияния на прогноз и исход заболеваний (лимфомы и РМЖ).

Таким образом, 30-летний опыт НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова показывает, что проведение ХТ пациенткам с лимфомами и РМЖ во время беременности не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, родов и послеродового периода. Основные осложнения у таких пациенток обусловлены специфическим действием химиотерапевтических препаратов на кроветворную систему, желудочно-кишечный тракт и придатки кожи. Возникающие во время ХТ специфические осложнения являются преходящими и не требуют, в основном, медикаментозной коррекции. Заболеваемость детей при рождении обусловлена досрочным родоразрешением т.е. их недоношенностью, а не проведением противоопухолевого лечения. В связи с повышением объема циркулирующей крови и ряд других физиологических изменений, происходящих в организме беременной пациентки, происходит снижение ФК химиотерапевтических препаратов, в частности циклофосфида. Отсюда частота и тяжесть побочного действия противоопухолевых препаратов (анемии, лейкопении, тошнота/рвота) у беременных женщин менее выражена, чем у небеременных пациенток. При катамнестическом исследовании выявлено, что своевременное адекватное противоопухолевое лечение во время беременности не оказывает негативного влияния на здоровье детей, а беременность и роды не ухудшают исход и прогноз злокачественного заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Основные осложнения у женщин с лимфомами и РМЖ во время беременности связаны со специфическим воздействием химиотерапевтических препаратов на системы кроветворения и гемостаза (анемия различной степени и катетер-ассоциированные венозные тромбозы).
2. При онкологических заболеваниях показатели роста плода зависят от длительности лечения и кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, введенных пациентке, и, поэтому, до и после каждого курса химиотерапии необходимо организовать динамический контроль за состоянием плода.
3. Недоношенность является основной причиной заболеваемости новорожденных детей у матерей с лимфомами и РМЖ. Противоопухолевого лечения во время беременности позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока и, как следствие, избежать проблем, связанных с недоношенностью.
4. Тактика ведения пациенток с лимфомами и РМЖ, применяемая последние 5 лет, позволила в 2 раза снизить частоту преждевременных родов и, тем самым, улучшить перинатальные исходы.
5. Физиологические изменения в системе кровообращения у беременных женщин приводят к тому, что частота и тяжесть побочного действия противоопухолевых препаратов (алопеция анемии, лейкопении, тошнота/рвота) у них менее выражена, чем у небеременных пациенток, при этом основные параметры качества жизни у беременных выше, чем у небеременных пациенток.
6. Выявленные в ходе исследования особенности фармакокинетики циклофосфида позволяют говорить о целесообразности проведения терапевтического лекарственного мониторинга беременным пациенткам.
7. При своевременном начале противоопухолевого лечения показатели общей и безрецидивной выживаемости беременных с лимфомами и РМЖ не отличаются от аналогичных показателей у небеременных женщин.

8. Всестороннее изучение результатов воздействия химиотерапии на непосредственные и отдаленные показатели здоровья женщины и ее ребенка позволило уточнить алгоритм ведения беременности пациенток с лимфомами и РМЖ. Разработанный нами алгоритм позволяет с одной стороны реализовать женщинам свою репродуктивную функцию, а с другой стороны не ухудшает прогноз онкологического заболевания



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выжидательная тактика применима при диагностировании в I триместре беременности индолентной НХЛ, медленно прогрессирующей ЛХ (больные с IA и IIA стадиями без факторов риска — массивного поражения средостения и/или стадии E) и нераспространенных стадий (I, II стадии) РМЖ. Лечение при этом может быть отложено до II триместра.
2. Прерывание беременности показано пациенткам при выявлении у них в I триместре НХЛ агрессивного типа, ЛХ с обширным поражением лимфатических узлов, РМЖ распространенных стадий (III, IV стадии), а также всем женщинам с рецидивирующим течением заболевания.
3. Оперативное лечение во время беременности рекомендовано в объеме радикальной мастэктомии. С целью профилактики преждевременных родов его следует проводить при адекватном обезболивании.
4. Мониторинг состояния плода должно включать: УЗИ плода перед началом проведения ХТ и по показаниям; доплерографию плода с оценкой фето-плацентарного, маточно-плацентарного кровотока и кровотока в средней мозговой артерии плода с 22-й - перед началом проведения ХТ, после каждого курса ХТ и по показаниям; кардиотокографию плода (с 34 нед 1 раз в 2 нед).
5. До и после каждого курса противоопухолевого лечения необходимо оценивать показатели периферической крови, биохимического профиля и системы гемостаза.
6. С целью профилактики ВТЭО беременным с лимфомами и РМЖ рекомендуется назначать низкомолекулярные гепарины. Тромбопрофилактику НМГ следует возобновить сразу после родоразрешения (через 12 или 24 часа после родов) и продолжать следующие 6 недель.
7. В связи с возможной миелосупрессией как у матери, так и у плода рекомендовано завершить химиотерапию за 3 недели до предполагаемого срока родоразрешения.

8. Расчет дозы химиопрепаратов беременных пациенток следует проводить аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток (исходя из фактической массы тела).
9. Родоразрешение пациенткам с лимфомами и РМЖ желательно проводить после 37 недель беременности. Досрочное родоразрешение рекомендовано лишь в случаях, когда пролонгирование беременности несет серьезную угрозу здоровью матери и плода. Оперативное родоразрешение должно проводиться только по акушерским показаниям.
10. Подавление лактации по общепринятым схемам рекомендуется при продолжении противоопухолевого лечения в послеродовом периоде (когда интервал времени между окончанием химиотерапии и родами составляет менее трех недель).
11. Лечение злокачественной опухоли может быть продолжено сразу после родов, осуществлённых через естественные родовые пути, или через 1 неделю после неосложненной операции кесарева сечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**ABVD** – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

**АС** – адриамицин, циклофосфамид

**AUC** - площадь под фармакокинетической кривой

**BEACOPP-14** – циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, прокарбазин, преднизолон

**СНОР** – циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон

**Сl** - клиренс

**СОРР** - циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон

**ЕРОСН (DA-ЕРОСН)** - циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, этопозид -, преднизолон

**ESMO** - Европейское Общество Клинических Онкологов

**FAC** - (Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamide) – флуорацил, адриамицин, циклофосфамид

**FDA** - Food and Drug Administration - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)

**FEC** - (Fluorouracil, Epirubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide) – флуорацил, эпирубицин, циклофосфамид

**HER-2/neu** - human epidermal growth factor receptor 2

**MRT** – среднее время удерживания лекарственного вещества в организме

**RUSSCO** - общество онкологов-химиотерапевтов (Россия)

**T1/2** – период полувыведения

**TNM** – международная классификация стадий злокачественных новообразований

**Vd** – объем распределения

**Vss** – стационарный объем распределения

**АЛТ** - аланинаминотрансфераза

**АС** - (Adriamycin, Cyclophosphamide) – адриамицин, циклофосфамид

**АСТ** - аспартатаминотрансфераза

**АЧТВ** - активированное частичное тромбопластиновое время

**БДУ** - без дополнительного уточнения

**ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения

**ВПр** – врожденный порок развития

**ВПС** – врожденный порок сердца

**ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии

**ВТЭО** – венозные тромбозэмболические осложнения

**ВЭЖХ-МС** - высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия

**ВЖК** – внутрижелудочковое кровоизлияние

**ДВС-синдром** - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

**ДЖВП**- дискинезия желчевыводящих путей

**ДМЖП** - дефект межжелудочковой перегородки сердца

**ДНК** - дезоксирибонуклеиновая кислота

**ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт

**ЗРП** –задержка развития плода

**ИМТ** – индекс массы тела

**КТ** - компьютерная томография

**КТГ** – кардиотография

**КФМ** - кистозно-фиброзной мастопатии

**ЛДГ** - лактатдегидрогеназа

**ЛХ** – лимфома Ходжкина

**МАР** – малые аномалия развития

**МАРС** – малые аномалия развития сердца

**МКБ** - мочекаменная болезнь

**МПК** - маточно-плацентарного кровотоков

**МПС** – межпредсердное сообщение

**МРТ** - магнитно-резонансная томография

**НМГ** – низкомолекулярный гепарин

**НХЛ** – неходжкинские лимфомы

**ОЖ** – окружность живота

**ОПН** – отделение патологии беременности

- ОРИТН** – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
- ОФН** – отделение физиологии новорожденных
- ОЦК** – объем циркулирующей крови
- ПИОВ** - преждевременное излитие околоплодных вод
- ПОНРП** – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПМК**- пролапс митрального клапана
- ПМП** – предполагаемая масса плода
- ПЭ** – преэклампсия
- ПЭТ-КТ** - позитронно-эмиссионная томография
- РДС** – респираторный дистресс-синдром плода
- РМЖ** - рак молочной железы
- РНК** - рибонуклеиновые кислоты
- СПКЯ** - синдром поликистозных яичников
- ССС** – сердечно-сосудистая система
- ТЛМ** – терапевтический лекарственный мониторинг
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ФК** - фармакокинетика
- ФКМ** - фиброзно–кистозная мастопатия
- ФД** - фармакодинамика
- ФПК** - фето-плацентарный кровоток
- ХАГ**- хроническая артериальная гипертензия
- ХТ** – химиотерапия
- ЦНС** – центральная нервная система
- ЭКО** - экстракорпорального оплодотворения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абаимов Д.А., Сариев А.К., Носкова Т.Ю, Шведков В.В., Ширяева М.В., Стырова Е.Ю., Прохоров Д.И., Сейфулла Р.Д. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т. 5 № 2. С. 31-41.
2. Ахмедова А.И., Любасовская Л.А., Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Шмаков Р.Г. Воздействие химиотерапии на систему мать-плацента-плод: современное состояние проблемы // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 14-18.
3. Вавина О.В., Пучко Т.К., Умралиева М.А. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 73-76.
4. Волочаева М.В. Беременность и роды у женщин, больных раком молочной железы: дис. кан. мед. наук: 14.01.01. – М., 2015.
5. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников // Клиническая онкогематология. 2014. Т. 7. № 2. С. 114-121.
6. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Зубков В.В. Здоровье детей, рожденных женщинами с раком молочной железы, связанным с беременностью // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С. 33-37.
7. Давыдов М.И. Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей / под ред. М. И. Давыдова, В. А. Горбуновой. - М. : Литтерра, 2017. - 880 с.
8. Классификация лимфом
9. Кузнецов В.В. Диагностика метастатического поражения скелета // Тюменский мед журнал. 2013. Т. 15. № 4. С. 31-33.
10. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики / под ред. И.И. Мирошниченко. - М.: 2017. - 255 С.

11. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств: Практическое руководство / под ред. И.И. Мирошниченко. - М.: 2011. - 416 с.
12. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Шитарева И.В., Джулакян У.Л., Шаркунов Н.Н., Скидан Н.И., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Результаты терапии лимфомы Ходжкина при беременности // Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60. № 2. С. 39-43.
13. Пароконная А.А., Шмаков Р.Г., Нечушкин М.И., Тюляндин С.А., Волочаева М.В. Современные методы лечения беременных больных раком молочной железы // Исследования и практика в медицине. 2015. №2 (Приложение 1). С. 67.
14. Паукер В.А., Шмаков Р. Г. Основные принципы диагностики и лечения онкологических заболеваний во время беременности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2014. № 2. С. 19-24.
15. Решетько О.В. Лучевич К.А., Санина И.И. Особенности и клиническое значение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств во время беременности // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 2. С. 35-43.
16. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. / под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. -М.: Практика, 2018. Т. 2. – 1264 с.
17. Серов В.Н. Шмаков Р.Г. Полушкина Е.С., Волочаева М.В. Рак и беременность // РМЖ. Мать и дитя. 2015. № 20. С. 1195-1197.
18. Сметник, В.П. Кулаков В.И. Половые гормоны и молочная железа. Руководство для врачей // Медицинское информационное агентство. 2001. С.265-287.
19. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9. № 3. С. 326—335.

20. Сокова Е.А., Чилова Р.А., Проклова Г.Ф., Мекша Ю.В., Демидова О.А. Особенности метаболизма лекарственных средств во время беременности // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9. № 5. С.70-75.
21. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. // Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. 2019. Т. 9. № 3s2. С. 128-163.
22. Сухих Г.Т. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: монография / под ред. Г.Т. Сухих, М.И. Давыдов, В.Г. Савченко - М.: Боргес, 2012. - 308 с.
23. Телегин Л.Ю. Фармакогенетика циклофосфамида: монография / под ред. Л.Ю. Телегин – М.: НИЦ ИНФРА-М, 2012. - 81 С.
24. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О.Н., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений // Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. № 4. С. 75-86.
25. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: дис. доктора. мед. наук: 14.01.01. – М., 2008.
26. Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Кравченко С.К., Зубков В.В. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами // Акушерство и гинекология. 2019. №7. С. 40-48.
27. Шмаков Р.Г., Демина Е.А.. Тактика ведения беременности при лимфомах // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 4. С. 228-236.
28. Abdel-Hadye S, Hemida RA, Gamal A, El-Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy // Arch Gynecol Obstet. 2012. Vol. 286. № 2. P. 283–286.
29. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, Willemsen MA, Kapusta L, Van Calster B, Wouters H, Heyns L, Han SN, Tomek V, Mertens



- L , Ottevanger PB . Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 3. P. 256-264.
30. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. № 19. P. 1824–1834.
  31. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy // *Curr Opin Oncol.* 2012. Vol. 24. № 5. P. 580–586.
  32. American College Of Obstetricians And Gynecologists Women’s Health Care P. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy // *Obstet Gynecol.* 2013. Vol. 122. № 3. P. 706–717.
  33. Aviles A, Neri N. Hematologic malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero // *Clin Lymphoma.* 2001. Vol. 2. № 3. P. 173–177.
  34. Avilès A, Nambo MJ, Huerta-Guzmán J, Neri N, Cleto S. Speckle-Tracking Echocardiography to Detect Cardiac Toxicity in Children Who Received Anthracyclines During Pregnancy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 1-4.
  35. Avilés A, Nambo MJ, Neri N. Treatment of Early Stages Hodgkin Lymphoma During Pregnancy // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018. Vol. 10. № 1. P. e2018006.
  36. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester // *Int J Cancer.* 2012. Vol. 131. №11. P. 2678-2683.
  37. Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors // *Cancer Treat Rev* 2010. Vol. 36. № 2. P. 110–121.
  38. Bachanova V., Connors J. M. Hodgkin Lymphoma in Pregnancy // *Curr Hematol Malig Rep.* 2013. Vol. 8. № 3. P. 211–217.

39. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D, Widmer N, Beijnen J. Therapeutic drug monitoring in cancer – Are we missing a trick? // *Eur J Cancer*. 2014. Vol. 50. № 12. P. 2005-2009.
40. Barni S, Ardizzoia A, Zanetta G, Strocchi E, Lissoni P, Tancini G. Weekly doxorubicin chemotherapy for breast cancer in pregnancy. A case report // *Tumori*. 1992. Vol. 78. № 5. P. 349-350.
41. Barron W. M., Lindheimer M. D. Renal sodium and water handling in pregnancy // *Obstet. Gynecol. Annu*. 1984. Vol. 13. P. 35–69.
42. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women // *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015. Vol. 19. № 5. P. 354-360.
43. Bell DJ, Kerr DJ. Pharmacokinetic considerations in the use of anticancer drugs during pregnancy: challenges and new developments // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015. Vol. 11. № 9. P. 1341-1344.
44. Berveiller P, Selleret L, Mir O. Drug selection and dosing in pregnant cancer patients: insights from clinical pharmacokinetics // *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. № 10. P. 1869–1870.
45. Berveiller P, Marty O, Vialard F, Mir O. Use of anticancer agents in gynecological oncology during pregnancy: a systematic review of maternal pharmacokinetics and transplacental transfer // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016. Vol. 12. № 5. P. 523-531
46. Berveiller P, Mir O. Taxanes during pregnancy: probably safe, but still to be optimized // *Oncology*. 2012. Vol. 83. № 4. P. 239-240.
47. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of venous thromboembolic events in pregnant patients with cancer // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. Vol. 29. № 3 .P. 380-384.
48. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies // *Curr Opin Oncol*. 2017. Vol. 29. № 5. P. 328-334.
49. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, Bonichon F, Julien JP, Charpin C, Lejeune C, Martin PM, Piana L. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study // *Int J Cancer*. 1997. Vol. 72. № 5. P. 720–727.

50. Buré LA, Azoulay L, Benjamin A, Abenhaim HA. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Review for the Obstetrical Care Provider // *JOGC*. 2011. Vol. 33. № 4. P. 330-337.
51. Calsteren KV, Hartmann D, Van Aerschot L et al. Vinblastine and doxorubicin administration to pregnant mice affects brain development and behaviour in the offspring // *Neurotoxicology*. 2009. Vol. 30. № 4. P. 647-657.
52. Calsteren KV, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. № 4. P. 683–689.
53. Calsteren KV, Verbesselt R, Van Bree R et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci*. 2011. Vol. 18. № 1. P. 57-63.
54. Calsteren KV, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, Heyns L, de Hoon J, Amant F. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxycyclophosphamide in a baboon model // *Gynecol Oncol*. 2010. Vol. 119. № 3. P. 594-600.
55. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, Heyns L, Beijnen J, Demarsin S, de Bruijn E, de Hoon J, Amant F. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20. № 9. P. 1456-1464.
56. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy // *Lancet Oncol*. 2004. Vol. 5. № 5. P. 283–291.
57. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls // *Am J Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 212. № 5. P. 658.e1–658.e8.
58. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab // *Blood*. 2011. Vol. 117. № 5. P. 1499–1506.

59. Clark S. L., Cotton D. B., Lee W., Bishop C., Hill T., Southwick J., et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 161. № 6. Pt 1. P. 1439–1442.
60. Cohen JB, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 54. № 4. P. 556–566.
61. Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age // *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2008. Vol. 1. P. 334–339.
62. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy // *Front Pharmacol.* 2014. Vol. 5 P. 1-5.
63. Davison J. M., Dunlop W. Changes in renal hemodynamics and tubular function induced by normal human pregnancy // *Semin. Nephrol.* 1984. Vol. 4. № 3. P. 198-207.
64. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016. Vol. 33. P. 19-32.
65. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, Halaska MJ, Fruscio R, Lok CAR, Boere IA, Zola P, Ottevanger PB, de Groot CJM, Peccatori FA, Dahl Steffensen K, Cardonick EH, Polushkina E, Rob L, Ceppi L, Sukhikh GT, Han SN, AmantF; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. № 3. P.337-346.
66. Deckers S, Amant F. Breast cancer in pregnancy: a literature review // *Facts Views Vis Obgyn.* 2009. Vol. 1. № 2. P. 130-141.
67. Dekrem J., Van Calsteren K., Amant F., Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy // *Pediatr. Drugs.* 2013. Vol. 15. № 5. P. 329–334.
68. d'Incalci M, Brogginini M, Buscaglia M, Pardi G. Transplacental passage of doxorubicin // *Lancet.* 1983. Vol. 321. № 8314-8315. P. 75.

69. D'Incalci M, Sessa C, Colombo N, de Palo G, Semprini AE, Pardi G. Transplacental passage of cyclophosphamide // *Cancer Treat Rep.* 1982. Vol. 66. № 8. P. 1681-1682.
70. Dotters-Katz S, McNeil M, Limmer J, Kuller J. Cancer and pregnancy: the clinician's perspective // *Obstet Gynecol Surv.* 2014. Vol. 69. № 5. P. 277-286.
71. DOX USA
72. El-Messidi, A., Patenaude, V., Abenhaim, H. A. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: A population-based study on 7.9 million births // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2014. Vol. 41. № 4. P. 582–589.
73. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. № 38. P. e4899.
74. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy // *Br J Haematol.* 2015. Vol. 169. № 5. P. 613-630.
75. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy // *Surg Clin North Am.* 1999. Vol. 79. № 5. P. 1157-1169.
76. Golubnitschaja O, Debal M, Yeghiazaryan K, Kuhn W, Pešta M, Costigliola V, Grech G. Breast cancer epidemic in the early 21st century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures // *Tumor Biol.* 2016. Vol. 37. № 10. P. 12941–12957.
77. Gustavson KH, Jagell S, Blomquist HK, Nordenson I. Microcephaly, mental retardation and chromosomal aberrations in a girl following radiation therapy during late fetal life // *Acta Radiol Oncol.* 1981. Vol. 20. № 3. P. 209-212.
78. Gziri MM, Debiève F, DE Catte L, Mertens L, Barrea C, VAN Calsteren K, Han SN, Heyns L, Amant F. Chemotherapy during pregnancy: effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012. Vol. 91. № 12. P. 1465-1468.

79. Han S.N., Kesic V.I. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013. Vol. 167. № 1. P.18–23.
80. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study // Annals of Internal Medicine. 2005. Vol. 143. № 10. P. 697-706.
81. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, Filassi JR, Francisco RPV, Zugaib M, O'Connor TL, Martin MG. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview // World J Oncol. 2019. Vol. 10. № 1. P. 28–34.
82. Horowitz NA, Lavi N, Nadir Y, Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks // Thromb Haemost. 2016. Vol. 116. № 4. P. 613-617.
83. Hsieh TC1, Wu YC, Sun SS, Chu LY, Yen KY, Kao CH. FDG PET/CT of a late-term pregnant woman with breast cancer // Clin Nucl Med. 2012. Vol. 37. № 5. P. 489-491.
84. Hytten F. E., Paintin D. B. Increase in plasma volume during normal pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 1963. Vol. 70. P. 402–407.
85. Iavazzo C, Minis EE, Gkegkes ID. Current management of gynecologic cancer in pregnancy // J Turk Ger Gynecol Assoc. 2018. Vol. 19. № 2. P. 104-110.
86. Isoherranen N, Thummel KE. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? // Drug Metab Dispos. 2013. Vol. 41. № 2. P. 256-62.
87. Kang J, Park YS, Kim SH, Kim SH, Jun MY. Modern methods for analysis of antiepileptic drugs in the biological fluids for pharmacokinetics, bioequivalence and therapeutic drug monitoring // Korean J Physiol Pharmacol. 2011. Vol. 15. № 2. P. 67-81.

88. Kantrowitz-Gordon I, Hays K, Kayode O, Kumar AR, Kaplan HG, Reid JM, Safgren SL, Ames MM, Easterling TR, Hebert MF Pharmacokinetics of dacarbazine (DTIC) in pregnancy // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018. Vol. 81. № 3. P. 455-460.
89. Karp GI, von Oeyen P, Valone F, Khetarpal VK, Israel M, Mayer RJ, Frigoletto FD, Garnick MB. Doxorubicin in pregnancy: possible transplacental passage // *Cancer Treat Rep.* 1983. Vol. 67. № 9. P. 773-777.
90. Lavi N, Horowitz NA, Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy // *Womens Health (Lond).* 2014. Vol. 10. № 3 P. 255-266.
91. Lee NY, Lee HE, Kang YS. Identification of P-Glycoprotein and Transport Mechanism of Paclitaxel in Syncytiotrophoblast Cells // *Biomol Ther (Seoul).* 2014. Vol. 22. № 1. P. 68-72.
92. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, Young J. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study // *BJOG.* 2012. Vol. 119. № 13. P. 1572-1582.
93. Lishner M, Avivi I, Apperley JF, Dierickx D, Evens AM, Fumagalli M, Nulman I, Oduncu FS, Peccatori FA, Robinson S, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Vanden Heuvel F, Amant F. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting // *J Clin Oncol.* 2016. Vol. 34. № 5. P. 501-508.
94. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, Palla SL, Kuerer HM, Perkins GH, Mittendorf EA, Barnett C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Theriault RL. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with non-pregnant patient with breast cancer // *The Oncologist.* 2013. Vol. 18. № 4. P. 369-376.
95. Luis SA., Christie DR., Kaminski A., Kenny L, Peres MH. Pregnancy and radiotherapy: Management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2009. Vol. 53. № 6. P. 559-568.

96. Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article // *Int J Gynecol Cancer*. 2019. Vol. 29. P. 404–416.
97. Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: A review // *J Adv Res*. 2016. Vol. 7. № 4. P. 589-596.
98. Mandal PK, Dolai TK, Bagchi B, Ghosh MK, Bose S, Bhattacharyya M. B Cell Suppression in Newborn Following Treatment of Pregnant Diffuse Large B-cell Lymphoma Patient with Rituximab Containing Regimen // *Indian J Pediatr*. 2014. Vol. 81. № 10. P. 1092-1094.
99. Mandala\_M, Barni S, Prins M, Labianca R, Tondini C, Russo L, Milesi A, Cremonesi M, Zaccanelli M, Regonesi C, Moro C, Falanga A. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial // *Annals of Oncology*. 2010. Vol. 21. № 4. P. 871–876.
100. Markopoulos C, Kouskos E, Mantas D, Kontzoglou K, Antonopoulou K, Revenas Z, Kyriakou V. Fibroadenomas of the breast: is there any association with breast cancer // *Eur. J Gynaecol. Oncol*. 2004. Vol. 25. № 4. P. 495-497.
101. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluch A. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. Vol. 230. P. 222-227.
102. McCormick A, Peterson E. Cancer in Pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018. Vol. 45. № 2. P. 187-200.
103. Miyamoto S, Yamada M, Kasai Y, Miyauchi A, Andoh K. Anticancer drugs during pregnancy // *Jpn J Clin Oncol*. 2016. Vol. 46. № 9. P. 795-804.
104. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2014. Vol. 16. № 6. P. 500.



105. Nadir Y, Kenig Y, Drugan A, Zcharia E, Brenner B. Involvement of heparanase in vaginal and cesarean section deliveries // *Thromb Res.* 2010. Vol. 126. № 6. P. e444–450.
106. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes // *N Engl J Med.* 2013. Vol. 368. № 9. P. 814-823.
107. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death // *JAMA.* 2013. Vol. 310. № 15. P. 1601-1611.
108. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2013. Vol. 24. № 6. P. P. vi160-170.
109. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes // *JAMA.* 2016. Vol. 316. № 9. P. 952–961.
110. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA, et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto leukemia study group experience with long-term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents // *J Clin Oncol.* 1987. Vol. 5. № 7. P. 1098–1106.
111. Roboz J, Gleicher N, Wu K, Chanihian P, Kerényi T, Holland J. Does doxorubicin cross the placenta? // *Lancet.* 1979. Vol. 2. № 8156-8157. P. 1382-1383.
112. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 37a: Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism During Pregnancy and the Puerperium London: RCOG. 2015.
113. Schou M., Amdisen A., Steenstrup O. R. Lithium and pregnancy: hazards to women given lithium during pregnancy and delivery // *Br. Med. J.* 1973. Vol. 2. P. 137–138.
114. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, Sweeting R, Anders CK. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy // *Oncologist.* 2017. Vol. 22. № 3. P. 324-334.

115. Staud F, Cerveny L, Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal // *J Drug Target*. 2012. Vol. 20. № 9. P. 736-763.
116. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in Pregnancy and Fetal Radiation Dose Estimates // *J Nucl Med*. 2011. Vol. 52. № 7. P. 1035–1040.
117. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes // *Clin Pharmacol Ther*. 2016. Vol. 100. № 1. P. 53-62.
118. Udink ten Cate FE, ten Hove CH, Nix WM, de Vries JI, van de Loosdrecht AA, van Elburg RM. Transient neonatal myelosuppression after fetal exposure to maternal chemotherapy. Case report and review of the literature // *Neonatology*. 2009. Vol. 95. № 1. P. 80–85.
119. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, van Santbrink EJ, van der Westerlaken LA, Cohlen BJ, Braat DD, Smeenk JM, Land JA, Goddijn M, van Golde RJ, van Rumste MM, Schats R, Józwiak K, Hauptmann M, Rookus MA, Burger CW, van Leeuwen FE. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. // *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 3. P. 300-312.
120. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD, Amant F. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel // *Ann Oncol*. 2014. Vol. 25. №10. P. 2059-2065.
121. Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development // *Lancet Child Adolesc Health*. 2017. Vol. 1. № 4. P. 302-310.
122. Vercruyse DC, Deprez S, Sunaert S, Van Calsteren K, Amant F. Effects of prenatal exposure to cancer treatment on neurocognitive development, a review // *Neurotoxicology*. 2016. Vol. 54. P. 11-21.

123. Verheecke M, Cortès Calabuig A, Finalet Ferreiro J, Brys V, Van Bree R, Verbist G, Everaert T, Leemans L, Gziri MM, Boere I, Halaska MJ, Vanhoudt J, Amant F, Van Calsteren K. Genetic and microscopic assessment of the human chemotherapy exposed placenta reveals possible pathways contributive to fetal growth restriction // *Placenta*. 2018. Vol. 64. P. 61-70.
124. Walton JR, Prasad MR. Obstetric and neonatal outcomes of cancer treated during pregnancy // *Clin Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 54. № 4. P. 567–573
125. White TT. Carcinoma of the breast and pregnancy: analysis of 920 cases collected from the literature and 22 new cases // *Ann Surg*. 1954. Vol. 139. № 1. P. 9-18.
126. WHO. Cancer. [Электронный ресурс].– Режим доступа: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/>
127. WHO. Cancer. [Электронный ресурс].– Режим доступа: [ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> ]
128. Willemse PH, van der Sijde R, Sleijfer DT. Combination chemotherapy and radiation for stage IV breast cancer during pregnancy // *Gynecol Oncol*. 1990. Vol. 36. № 2. P. 281-284.
129. Winkel C. A., Milewich L., Parker C. R., Jr., Grizzle W. E., Blevins J. K., Hawkes K. Conversion of plasma progesterone to desoxycorticosterone in men, non pregnant, and pregnant women, and adrenalectomized subjects // *J. Clin. Invest*. 1980. Vol. 66. № 4. P. 803–812.
130. Woo SY, Fuller LM, Cundiff JH et al. Radiotherapy during pregnancy for clinical stages IA–IIA Hodgkin’s disease // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992. Vol. 23. № 2. P. 407–412.
131. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review // *Clin Breast Cancer*. 2013. Vol. 13. № 1. P. 16–23.
132. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat*. 2013. Vol. 137. № 2. P. 349–357.

133. Zagouri F, Dimitrakakis C, Marinopoulos S, Tsigginou A, Dimopoulos MA. Cancer in pregnancy: disentangling treatment modalities // *ESMO Open*. 2016. Vol. 1. № 3. P. e000016.
134. Zubor P, Kubatka P, Kapustova I, Miloseva L, Dankova Z, Gondova A, Bielik T, Krivus S, Bujnak J, Laucekova Z, Kehrer C, Kudela E, Danko J. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer-pros and cons // *EPMA J*. 2018. Vol. 9. № 3. P. 257-270.
135. Ryu RJ, Eyal S, Kaplan HG., Akbarzadeh A, Hays K, Puhl K, Easterling TR, Berg SL, Scorsone KA, Feldman EM, Umans JG, Miodovnik M, Hebert MF. Pharmacokinetics of doxorubicin in pregnant women // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014. Vol. 73. № 4. P. 789–797.