

На правах рукописи

АХМЕДОВА

Аминат Исаевна

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук

Шмаков Роман Георгиевич
Любасовская Людмила Анатольевна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Леваков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита состоится «_17_» марта 2020 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Ahmedova%20A.I.%20-%20dissertation_02.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
доцент

Калинина Елена Анатольевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сочетание беременности с онкологическим заболеванием является одной из важнейших проблем современной медицины. По статистике рак встречается, в среднем, в одной из тысячи беременностей [Zagouri F., 2016; de Naan J., 2018]. Лидирующие позиции в структуре заболеваний занимают рак молочной железы (РМЖ), онкогематологические заболевания, рак шейки матки [Isoherranen N., 2013; Mahmoud НК., 2016].

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 прерывание беременности

В последние десятилетия появились работы Aviles A. 2012г., Шмаков Р.Г. 2008г., Deckers S. 2009г., de Naan J. 2018г., в которых было показано, что в большинстве случаев можно найти баланс между адекватным лечением онкологического заболевания женщин и тератогенным воздействием противоопухолевого лечения на плод. Согласно данным de Naan J. et al 2018г. современные программы химиотерапии (ХТ) 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 тератогенного воздействия химиопрепаратов на плод.

До сих пор в медицинском сообществе отсутствует полное представление о влиянии физиологических изменений, возникающих в организме пациентки во время беременности (повышение объема

циркулирующей крови (ОЦК), физиологическая анемия, тромбоцитопения, изменение сердечного выброса, появление маточно-плацентарно-плодового кровообращения и т.д.), на фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) противоопухолевых препаратов. В связи с этим возникают вопросы – как изменяется ФК и ФД химиопрепаратов во время беременности, не происходит ли при этом изменение эффективности проводимого противоопухолевого лечения, меняется ли прогноз заболевания.

Таким образом, 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. Применение новых подходов к ведению беременности позволило сократить число неблагоприятных исходов беременности.

В настоящее время большинство специалистов считают, что для построения эффективной тактики ведения беременности необходимо продолжить изучение влияния ХТ на организм пациентки и оценить влияние физиологических изменений в организме женщины (в частности ОЦК) на возможное снижение эффективности ХТ. Фармакокинетический мониторинг химиотерапевтических препаратов был проведен впервые в 2014 году бельгийскими исследователями [van Hasselt JG., 2014]. 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 пациенток тех же фармакокинетических показателей, что и у небеременных, дозы химиопрепаратов необходимо было бы увеличить.

Результаты лечения пациенток с лимфомами и РМЖ во время беременности являются обнадеживающими. Также обнадеживающими являются данные о состоянии здоровья новорождённых, подвергшихся антенатально ХТ. Тем не менее, вопрос выбора дозы химиопрепаратов остается открытым. Степень влияния противоопухолевого лечения на прогноз заболевания и здоровье новорожденных требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования

Определить влияние химиотерапии, проведенной во время беременности женщинам 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 показатели 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 у беременных и небеременных пациенток с онкологическими заболеваниями.

5. Сравнить 3-летнюю общую и безрецидивную выживаемость у беременных и небеременных женщин с лимфомами и раком молочной железы.

Научная новизна

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

Изучено влияние химиотерапии на рост и развитие плода, на показатели периферической крови, на частоту побочных эффектов ХТ, на прогноз заболевания женщин, на показатели здоровья детей, получавших ХТ антенатально. Обнаружено, что выраженность побочных эффектов химиопрепаратов у беременных меньше, чем у небеременных женщин, при этом основные параметры качества жизни у беременных выше, чем у небеременных пациенток.

Впервые методы популяционной фармакокинетики были применены для выявления различий ФК противоопухолевых препаратов (доксорубицина и циклофосфида) в плазме крови у беременных и небеременных пациенток. Для клинических, фармакокинетических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга разработан метод количественного определения доксорубицина и циклофосфида с помощью высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии в плазме крови. Установлены особенности ФК химиотерапевтических препаратов в крови беременных.

Выявлено, что прогноз заболевания беременных сопоставим с прогнозом для небеременных пациенток, а показатели здоровья их новорожденных детей сопоставимы с показателями здоровья детей у здоровых матерей.

Теоретическая и практическая значимость

Изучено влияние противоопухолевой терапии на состояние беременной женщины и ее плода. Результаты этого исследования позволили оценить эффективность различных вариантов тактики ведения беременности и определить 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 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.

Нами предложен более адекватный, на сегодняшний день, алгоритм ведения беременности пациенток с лимфомами и РМЖ, который позволит снизить неблагоприятное влияние ХТ на мать и ее ребенка.

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, клиничко-лабораторное, инструментальное обследование. Специальные методы обследования включали количественное определение доксорубицина и циклофосфамида 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, анемия, лейкопения, тошнота/рвота) менее выражена, чем у небеременных женщин. 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 пациенток, 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 беременной в два раза превышает аналогичные показатели небеременных пациенток.

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

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении цели, постановке задачи, в разработке дизайна диссертации, в систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических 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 и апробация 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.

Результаты диссертационной работы представлены на 6th International conference on clinical neonatology (Турин, 2016 г.), International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy (Прага, 2017 г.), 1st World congress on maternal fetal neonatal medicine (London, 2017 г.), II и III Всероссийской научно - практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2018 и 2019 гг.), 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, 2018 г.), I Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 2019 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Пациент-ориентированные технологии в перинатологии и педиатрии» (Санкт-Петербург, 2019 г.), XXIII Российском онкологическом конгрессе – RUSSCO (Москва, 2019 г.), в рамках конкурса молодых ученых III Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019 г.), в рамках конкурса молодых ученых XII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019 г.).

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (24.06.2019 г.) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (02.12.2019 г., 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 клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Разработанный алгоритм ведения беременности у пациенток с онкологическими заболеваниями может быть рекомендован врачам женских консультаций и перинатальных центров для использования в работе.

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 152 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 137 источника, из них 29 работ отечественных и 108 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование было включено 547 женщин и 223 новорожденных, которые были разделены на 3 группы. 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 (36 с лимфомами и 70 с РМЖ), получавших ХТ во время беременности (родилось 108 детей), **подгруппа 1Б** – 49 пациенток (28 с лимфомами и 21 с РМЖ), не получавших ХТ во время беременности (родилось 52 ребенка). Во **2 группу (контрольная группа)** вошли 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%). Это было необходимо для того, чтобы иметь возможность 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 подразделялась на ретроспективную группу (n=302) и проспективную группу (n=28). Пациентки группы сравнения были сопоставимы с беременными пациентками по возрасту, нозологическим формам заболевания, размеру опухоли, стадии и агрессивности заболевания, наличию очагов метастазирования. Все женщины подписали информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.

В работе были использованы общеклинические и УЗ методы исследования, а также специальные методы исследования: количественное определение доксорубина и циклофосфида в плазме крови методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии.

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

Результаты собственных исследований и их обсуждение

На первом этапе был проведен сравнительный анализ акушерских и неонатальных исходов беременностей у 217 пациенток. В основной группе каждая вторая пациентка была первородящей, а у каждой третьей женщины был только один ребенок. Более половина пациенток из основной группы были старше 30 лет, а каждая третья - старше 35 лет.

Пациенткам с НХЛ и РМЖ в подавляющем большинстве (73,9% и 76,9% соответственно) случаев требовалось лечение во время беременности, а пациенткам с ЛХ - только в половине (46,3%) случаев. Химиотерапевтическое лечение проводилось пациенткам основной группы после окончания I триместра беременности. 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. Пациенткам чаще всего проводилось от 2 до 4 курсов ХТ. В 90,6% случаев в программах лечения использовался циклофосфамид и в 89,6% доксорубин.

В ходе исследования было обнаружено, что анемия различной степени тяжести в группе с лечением встречалась в 2 раза чаще (60,4% случаев), чем в группе без лечения и в контрольной группе (34,6% и 22,6 случаев соответственно) ($p=0,003$ и $p<0,001$). Проведение ХТ пациенткам с РМЖ и лимфомами не увеличивало частоту угрозы прерывания беременности или угрозы преждевременных родов. Частота развития акушерских осложнений (ЗРП, нарушение МПК и ФПК, маловодие и многоводие) в группах исследования статистически значимо не различалась.

Частота досрочного ятрогенного родоразрешения у пациенток с онкологическими заболеваниями до настоящего времени остается достаточно высокой. Существенных различий между частотой преждевременных родов у беременных, получавших ХТ, и не получавших лечение нами отмечено не было (43,4% и 57,2% соответственно, $p=0,544$). Отметим, что частота преждевременных родов среди пациенток с РМЖ и НХЛ была выше, чем среди пациенток с ЛХ. Это обусловлено тем, что РМЖ и НХЛ является более агрессивным заболеванием, чем ЛХ, и их лечение связано с необходимостью незамедлительного применения тератогенных препаратов. Последнее обстоятельство и создает предпосылки к досрочному индуцированному родоразрешению. В нашем исследовании пациентки основной группы в 81,1% случаев были родоразрешены досрочно, что привело к увеличению частоты оперативного абдоминального родоразрешения. Отметим, что если до 2014 года пациенток родоразрешали на сроке беременности 34-35 недель, то после 2014 года (после получения предварительных данных о влиянии ХТ на здоровье новорожденных) тактика была пересмотрена в пользу максимального пролонгирования беременности (даже несмотря на необходимость проведения дополнительных курсов ХТ) и родоразрешение проводилось на сроке более 36-37 недель. В случае же прогрессирования онкологического процесса и заключении онколога о необходимости безотлагательного начала терапии, несовместимой с беременностью,

досрочное родоразрешение пациенткам основной группы проводилось незамедлительно.

Новый подход ведения беременности способствовал существенному снижению количества случаев досрочного (в 1,9 раз) и оперативного (в 1,5 раз) родоразрешения (Таблица 1).

Таблица 1. Эволюция тактики ведения беременности пациенток с лимфомами и РМЖ

	1А подгруппа		1Б подгруппа		1 группа	
	до 2014 (n=30)	с 2014 (n=76)	до 2014 (n=29)	с 2014 (n=20)	до 2014 (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	0,003		0,002		<0,001	
Досрочное родоразрешение**	18 (60%)	28 (36,8%)	22 (75,9%)	7 (35%)	40 (67,8%)	35 (36,5%)
p-value	0,031		0,005		<0,001	
Кесарево сечение**	19 (63,3%)	35 (46,1%)	24 (82,6%)	11 (55%)	43 (72,9%)	46 (47,9%)
p-value	0,109		0,035		0,003	

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

** Данные представлены как абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Влияние ХТ на рост и развитие плода было изучено на основании анализа результатов ультразвукового исследования 20 пациенток. Была выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями роста плода, длительностью проводимого химиотерапевтического лечения (при $p=0,003$) и кумулятивной дозой цитотоксических препаратов (при $p=0,07$). Коэффициент корреляции составил $r=-0,3$ (по Пирсону).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар во всех трех группах статистически значимо не различалась. Было обнаружено, что массоростовые показатели новорожденных детей в группах с лечением и без лечения статистически значимо не различались ($p=0,832$ и $p=1,000$). Не различалась в группах и частота рождения детей с массой ниже 10-го перцентиля ($p=0,204$). В группе с лечением, однако, наблюдалась тенденция к снижению веса детей - 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 ($p=0,01$).

Лидирующую позицию в структуре заболеваемости детей в группах с лечением и без лечения занимали заболевания бронхолегочной системы, что, главным образом, было связано с недоношенностью детей (Таблица 2). Преждевременным родоразрешением были обусловлены также внутричерепные кровоизлияния и асфиксия. Частота врожденных пороков и малых аномалий развития в группах была сопоставима и не отличалась от частоты в общей популяции. Необходимо отметить, что в группе с противоопухолевым лечением среди 23 детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями 65,2% детей родились у матерей, которые получали ХТ менее чем за 3 недели до родов.

Таблица 2. Структура заболеваемости новорожденных

Заболевания	1А группа (основная с лечением) n=108		1Б группа (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	-	0,037
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	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 %; χ^2 -тест

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

Около 80% недоношенных детей находились после рождения в ОРИТН. Каждому второму из них требовалась дыхательная поддержка. Ни один доношенный ребенок не нуждался в реанимационных мероприятиях.

На втором этапе исследования для изучения влияния ХТ на отдаленные последствия здоровья детей было проведено анкетирование матерей. Нами изучен катамнез 71 ребенка из 1А группы и 29 детей из 1Б группы. На момент опроса дети были в возрасте от 1 года до 15 лет. Оценивалось их состояние здоровья на 1-ом году жизни и на момент опроса. При этом параметры недоношенных детей оценивались с учетом их постконцептуального возраста. Дети с заболеваниями ССС наблюдались у кардиолога по месту жительства до 1-1,5 лет. Ни одному из них не потребовалось оперативное вмешательство. Каких-либо дополнительных пороков развития, кроме тех, которые были диагностированы в первые сутки жизни, не было выявлено. Сниженные антропометрические показатели, имевшиеся при рождении у детей, подвергшихся антенатальному воздействию ХТ, приходили к нормативным значениям в первые месяцы жизни. Физическое и умственное развитие детей соответствовало возрасту.

Для оценки токсического действия химиопрепаратов на систему кроветворения мы сравнили показатели крови беременных и небеременных с лимфомами и РМЖ после каждого курса ХТ (Таблица 3). У беременных разница медиан (%) уровня гемоглобина и эритроцитов до и после 2 курса ХТ была статистически значимо меньше, чем у небеременных. Вероятно, это обусловлено тем, что в организме беременной за счет физиологических изменений происходит снижение концентрации химиопрепаратов и, как следствие, снижается их миелосупрессивное действие. Разница медиан (%)

уровня гемоглобина и эритроцитов до проведения ХТ и после 4 курса ХТ в группах беременных и небеременных пациенток уже достоверно не различалась. Такое явление, возможно, связано с тем, что к 4 курсу ХТ, который уже проводился в III триместре, в организме беременной происходит интенсивное увеличение объема циркулирующей крови, вследствие чего уровень гемоглобина резко снижается и разность медиан (%) достигает тех же значений, что и у небеременных. Разница медиан (%) уровня тромбоцитов и лейкоцитов у беременных и небеременных достоверно не различалась после проведения ХТ.

Таблица 3. 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	0,028
	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	0,043
	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	0,013
АЧТВ	после 3-х курсов	14	0,395	5,095	10,49	17	-12,58	-3,25	2,57	0,018

N-количество пациенток

Частота развития лейкопении после 1, 2 и 4 курсов ХТ у небеременных статистически значимо выше, чем у беременных (Таблица 4). Но частота развития анемии и тромбоцитопении в этих группах исследования достоверно не различалась даже несмотря на то, что беременные на момент начала ХТ уже имели сниженные показатели гемоглобина и тромбоцитов.

Таблица 4. Основные параметры показателей периферической крови 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		0,018	0,039	0,561	0,039
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 %; χ^2 -тест

В настоящей работе мы изучили влияние злокачественного заболевания и ХТ на свёртывающую систему крови. Беременность является гиперкоагуляционным 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 [Heit JA., 2005г.; Mandala M., 2010г.]. 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 и 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 опухоли, чем с видом лечения. Необходимо отметить, что все пациентки в основной группе получали НМГ в профилактических и высокопрофилактических дозах или НФГ в лечебных дозах. После проведения ХТ мы оценили показатели системы гемостаза (фибриноген, АЧТВ) беременных с лимфомами и РМЖ и обнаружили, что они статистически значимо отличаются от аналогичных показателей для небеременных. У беременных, в отличие от небеременных пациенток,

уровень фибриногена повышался (после 2-х курсов ХТ), а АЧТВ сокращалось (после 3-х курсов ХТ). Это свидетельствует о склонности организма беременных к тромбообразованию после ХТ и, поэтому, таким пациенткам необходимо проводить антикоагулянтную терапию.

Качество жизни беременных оценивалась с помощью опросника Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC QLQ - C30) (Таблица 5). При сравнении показателей качества жизни пациенток с лимфомами и РМЖ было выявлено, что показатели эмоционального и социального функционирования у беременных были выше, чем у небеременных. Необходимо отметить, что тошнота и рвота, довольно часто беспокоили небеременных женщин, а у беременных этот симптом встречался реже. Этот показатель имел статистически значимую разницу после 3 курса ХТ. Алопеция после ХТ у беременных была менее выражена, чем у небеременных.

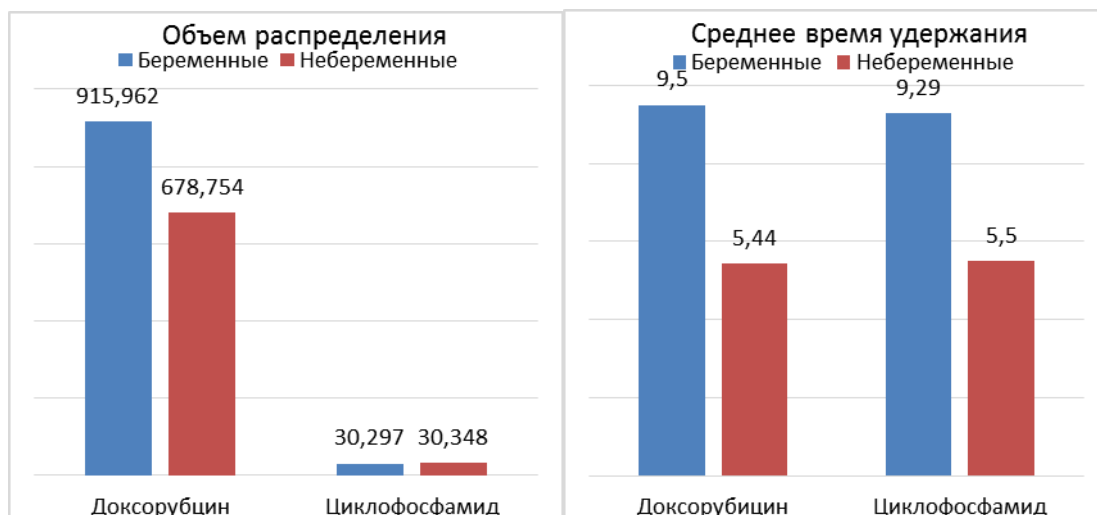
Таблица 5. Показатели качества жизни у беременных и небеременных пациенток с лимфомами и РМЖ после проведения ХТ

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	Беременные	20,3	38,9	33,3
	Небеременные	12,5	25	19,4
p-value		0,433	0,072	0,533
Ролевое функционирование	Беременные	13,6	16,6	14,8
	Небеременные	7,4	11,1	14,8
p-value		0,847	0,564	1,000
Когнитивное функционирование	Беременные	11,1	11,1	11,1
	Небеременные	11,1	11,1	11,1
p-value		0,137	0,581	0,554
Эмоциональное функционирование	Беременные	22,9	23,6	13,9
	Небеременные	23,6	33,3	33,3
p-value		0,740	0,445	0,121
Социальное функционирование	Беременные	22,2	31,45	18,8
	Небеременные	18,5	33,3	51,8
p-value		0,566	0,791	0,072
Слабость	Беременные	38,2	40,7	40,7
	Небеременные	35,18	44,4	51,8

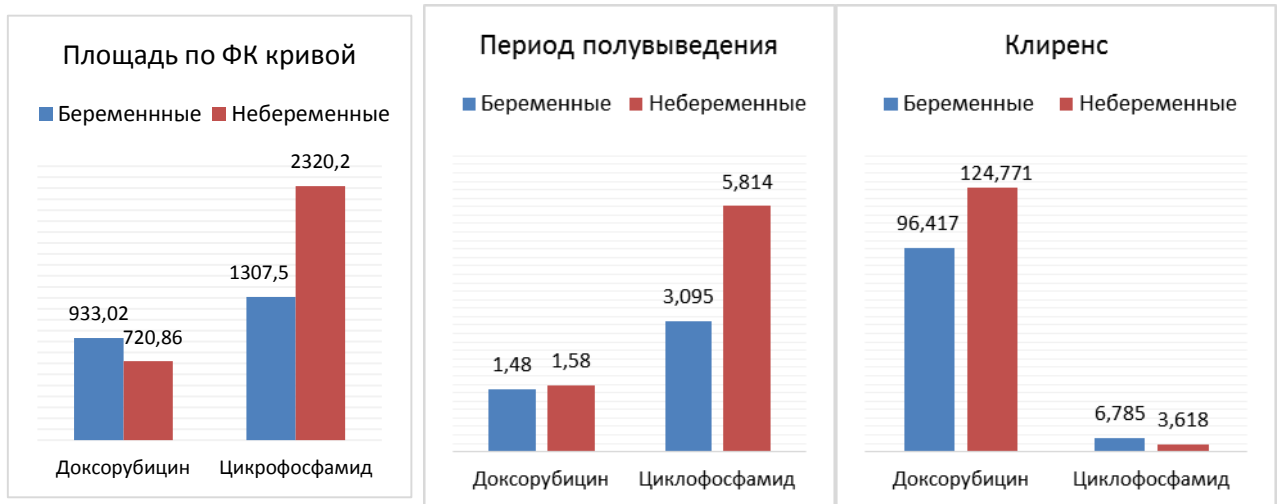
p-value		0,708	0,270	0,376
Тошнота и рвота	Беременные	9,2	5,5	5,5
	Небеременные	22,2	33,3	38,9
p-value		0,423	0,094	0,043

Одной из задач настоящего исследования являлось изучение особенности ФК доксорубина и циклофосфида в организме беременных пациенток. Основную группу наблюдения составили беременные с РМЖ. В группу сравнения вошли небеременные с тем же заболеванием. Пациентки в соответствии со стандартными клиническими протоколами в рамках комбинированной ХТ получали курсы внутривенного введения доксорубина и циклофосфида. Временной интервал забора крови - время от начала инфузии и до 27 часов после нее. Каждая пациентка получала несколько курсов ХТ, и, поэтому, измерение концентрации доксорубина и циклофосфида проводили на разных сроках гестации.

При анализе было выявлено, что среднее время удержания доксорубина у беременных в два раза больше, чем у небеременных. Последнее является следствием того, что объем распределения этого препарата у беременных больше, чем у небеременных. Можно предположить, что во время беременности происходит накопление препарата в ткани плаценты. Среднее время удержания циклофосфида у беременных превышает таковое у небеременных пациенток в два раза. При этом, в отличие от доксорубина, объем распределения у беременных и небеременных одинаковый.



При этом клиренс, период полувыведения и площадь под ФК кривой доксорубина, выводимого с желчью, не отличаются от контрольной группы. Скорость элиминации циклофосфама, выводимого почками, у беременных пациенток в два раза превышает таковую в контрольной группе.



В ходе исследования был изучен катамнез 68 женщин, у которых был выявлен РМЖ во время беременности. За время наблюдения в основной группе умерло 10 пациенток, что составило 14,7% случаев (через 3-6 лет). Причиной смерти во всех случаях являлось основное заболевание. Рецидивы заболевания наблюдались у 5 женщин (7,3%). Из 68 пациенток, вошедших в исследование, на момент опроса 52 женщины (76,5%) находились в ремиссии. В результате исследования установлено, что показатели 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости в группах сравнения не различаются (Рисунок 1).

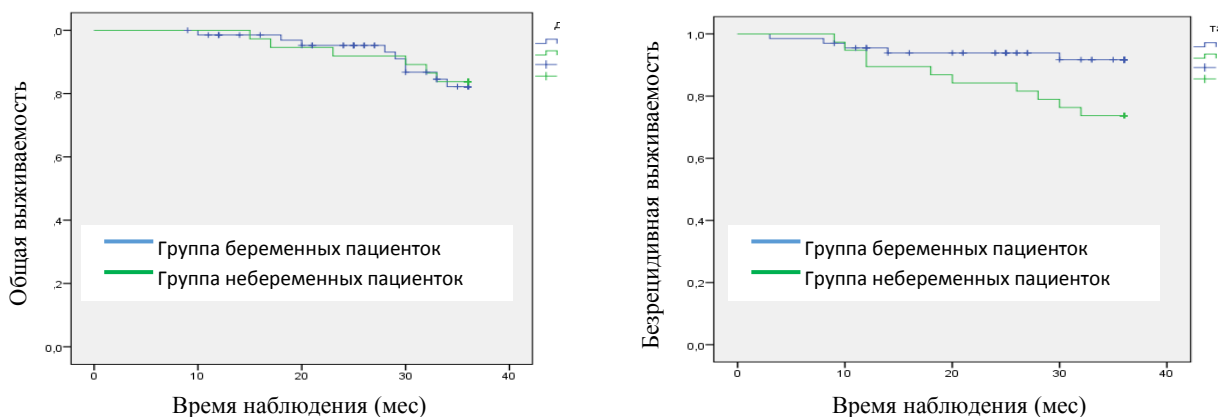


Рисунок 1. Общая и безрецидивная выживаемость пациенток с РМЖ (36 месяцев)

Из 30 женщин с ЛХ - 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 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости в группах не различаются (Рисунок 2).

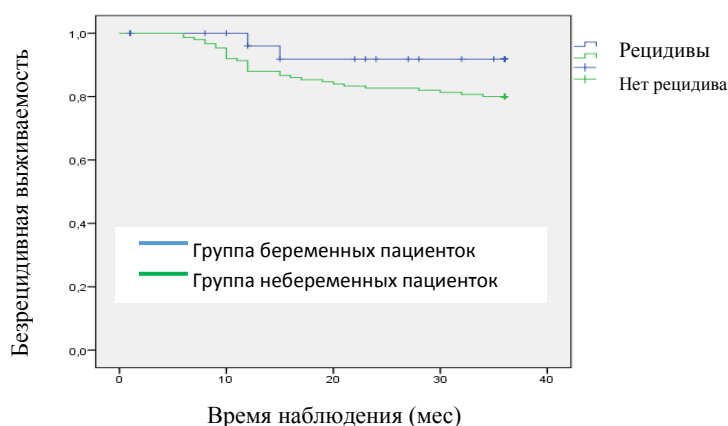


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость пациенток с ЛХ (36 месяцев)

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

ВЫВОДЫ

1. Основными осложнениями у женщин с лимфомами и РМЖ во время беременности являются анемия различной степени и катетер-ассоциированные венозные тромбозы, которые связаны со специфическим воздействием химиотерапевтических препаратов на системы кроветворения и гемостаза
2. При онкологических заболеваниях динамика роста плода зависит от длительности лечения и кумулятивной дозы цитотоксических препаратов, введенных пациентке, и в связи с этим при проведении химиотерапии следует организовать динамический контроль состояния плода.
3. Было выявлено, что преждевременное родоразрешение и недоношенность является основной причиной заболеваемости

новорожденных детей у матерей с лимфомами и РМЖ, получавших химиотерапию во время беременности.

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 приводят к тому, что частота и тяжесть побочного действия противоопухолевых препаратов (алопеция, анемия, лейкопения, тошнота/рвота) у них менее выражена, чем у небеременных. При этом основные параметры качества жизни, оцененные по опроснику EORTC QLQ - C30, у беременных женщин выше, чем у небеременных пациенток.

6. Особенности фармакокинетики циклофосфида (скорость элиминации препарата из организма беременной в два раза превышает аналогичные показатели небеременных пациенток), выявленные в ходе исследования, позволяют говорить о целесообразности проведения беременным пациенткам терапевтического лекарственного мониторинга.

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 оптимизировать 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 по решению онколога 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. Мониторинг состояния плода должно включать: УЗИ плода перед началом проведения ХТ и по показаниям; доплерометрию 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; кардиотокография плода (с 34 нед 1 раз в 2 нед).

4. До и после каждого курса противоопухолевого лечения необходимо оценивать показатели периферической крови, биохимического профиля и системы гемостаза.

5. С целью профилактики ВТЭО беременным с лимфомами и РМЖ рекомендуется назначать низкомолекулярные гепарины в течении всей беременности и 6 недель после родоразрешения.

6. Расчет дозы химиопрепаратов беременных пациенток следует проводить аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток (исходя из фактической массы тела).

7. 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.

8. Подавление лактации по общепринятым схемам рекомендуется при продолжении противоопухолевого лечения в послеродовом периоде.

9. Лечение злокачественной опухоли может быть продолжено сразу после родов, осуществлённых через естественные родовые пути, или через 1 неделю после неосложненной операции кесарева сечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Volochaeva M.V., Polushkina E.S., Makieva M. I., Shmakov R.G., Zubkov V.V., **Akhmedova A.I.**, Kozirko E.V. // Health of children born by mothers with cancer» 6th International conference on clinical neonatology - Turin, Italy, 2016, abstract ID: 106.
2. Полушкина Е.С., **Ахмедова А.И.**, Шмаков Р.Г., Виноградова М.А., Соколова М.А. Репродуктивная функция женщин с хМПЗ // XI международный конгресс по репродуктивной медицине – М., 2017, С.314-315.
3. **Ахмедова А.И.**, Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Пароконная А.А. Тактика ведения беременности и родов у женщин больных раком молочной железы» // XI международный конгресс по репродуктивной медицине – М., 2017, С. 316-317.
4. Polushkina E., Shmakov R.G., Sokolova M., Vinogradova M., **Akhmedova A.** Pregnancy outcomes in women with myeloproliferative neoplasms // International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy - Prague, Czech, 2017
5. Volochaeva M., Shmakov R.G., Parakonnaya A., **Akhmedova A.**, Management of pregnancy and labour in women with breast cancer // International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy - Prague, Czech, 2017
6. Polushkina E., Shmakov R.G., Chelysheva E., Turkina A.G., **Akhmedova A.I.** Pregnancy outcomes in women with chronic myeloid leukemia // 1st World congress on maternal fetal neonatal medicine, London, United Kingdom, 2017, abstract ID: 449.
7. Баймеева Н.В., **Ахмедова А.И.**, Любасовская Л.А., Агапитов В.Е., Шмаков Р.Г., Припутневич Т.В., Мирошниченко И.И. Методика количественного определения доксорубицина и циклофосфида в плазме

крови методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии // XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» - М., 2017, С. 2.

8. Шмаков Р.Г., **Ахмедова А.И.**, Полушкина Е.С. Онкогематологические заболевания и беременность // *Opinion Leader*. 2017. Т. 6 № 4. С. 54-59

9. Шмаков Р.Г., Волочаева М.В., Голицына Ю.С., **Ахмедова А.И.** Онкогинекологические заболевания и беременность // *Opinion Leader*. 2017. Т. 6 № 4. С. 60-63

10. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., **Ахмедова А.И.**, Соколова М.А., Виноградова М.А. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 12. С. 46-51

11. **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

12. **Akhmedova A.I.**, Polushkina E., Volochaeva M.V., Shmakov R.G. The impact of chemotherapy on fetal and maternal outcomes // XXVI European Congress of Perinatal Medicine – СПб., 2018, abstract ID: 449

13. **Akhmedova A.I.**, Polushkina E., Shmakov R.G. Pregnancy outcomes in women with hematologic neoplasms // *The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology* – СПб., 2018, С. 11

14. **Ахмедова А.И.**, Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с лимфомами // XIII международный конгресс по репродуктивной медицине - М., 2019, С. 224-225.

15. **Ахмедова А.И.**, Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Особенности ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями // XXV Юбилейный всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» - М., 2019, С. 19-21.

16. **Akhmedova A.I** Obstetric and perinatal outcomes in patients with lymphomas // III Всероссийская научно- практическая конференция «Неотложные состояния в акушерстве» - М., 2019, С. 4-5.
17. Шмаков Р.Г., **Ахмедова А.И.**, Полушкина Е.С., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Зубков В.В. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами // Акушерство и гинекология. 2019. № 7.С. 40-48.
18. Степанова Ю., Шмаков Р.Г., Козырко Е.В., **Ахмедова А.И.** Сложности диагностики, лечения и ведения беременности при саркоме Юинга // XX юбилейный всероссийский конгресс научно-образовательный форум Мать и Дитя - М., 2019, С. 75.
19. Шмаков Р.Г., **Ахмедова А.И.**, Козырко Е.В. Ведение беременности у женщин со злокачественными опухолями костей и мягких тканей (остеосаркома и саркома Юинга) // Акушерство и гинекология. 2019г. № 9. С. 187-191.
20. **Ахмедова А.И.**, Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Ведение беременности у женщин с онкологическими заболеваниями // XXIII Российский Онкологический Конгресс - М., 2019, Злокачественные заболевания Т. 9 № 3 С. 164-165.
21. **Akhmedova A.I.**, Polushkina E., Shmakov R.G., Sokolova M.A., Vinogradova M.A. Pregnancy outcomes in women with myeloproliferative neoplasms // The 27th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility - Paris, France, 2019, OP2-81, P. 109-110.
22. **Ахмедова А.И.**, Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Мирошина Е.Д., Макиева М.И., Зубков В.В., Параконная А.Н., Сухих Г.Т. Воздействие химиотерапии на здоровье детей, рожденных у матерей с лимфомами и раком молочной железы // Акушерство и гинекология. 2020 № 1.