

## О ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ



Тугизова Дилдора Исмоиловна, Каримова Мавлуда Нематовна  
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИ БИЛАН ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ОЛИБ БОРИШ ҲАҚИДА

Тугизова Дилдора Исмоиловна, Каримова Мавлуда Нематовна  
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL CANCER

Tugizova Dildora Ismoilovna, Karimova Mavluda Nematovna  
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Ушбу мақоланинг долзарблиги, аёллар саломатлигининг иккита муҳим соҳасини бирлаштиради – бачадон бўйни саратони ва ҳомиладорликни. Ушбу патологиянинг ривожланиши хусусиятларини ўрганишнинг илмий ва ижтимоий аҳамияти бачадон бўйни саратони билан касалланишнинг барқарор ўсиши ва ушбу касаллик билан оғриган беморларнинг тўлиқ даволанишининг паст фоизи билан боғлиқ. Ҳозирги вақтда муаммо ҳар томонлама ўрганилмоқда, аммо ушбу патологияни эрта таъхислаш ва касалликнинг сабабларини аниқлаш масаласи ҳали ҳам етарли даражада ўрганилмаган.

**Калим сўзлар:** бачадон бўйни саратони, ҳомиладорлик, кольпоскопия, гистоцитология, неоадьювант кимё-терапия.

**Abstract.** Relevance the article takes a look at an important topic that combines two important areas of women's health - cervical cancer and pregnancy. The scientific and social significance of studying the development features of this pathology is associated with the steady increase in the incidence of cervical cancer and the low percentage of complete cures for patients with this disease. Currently, the problem is being comprehensively studied, but the issue of early diagnosis of this pathology and establishing possible causes of the disease remains insufficiently studied.

**Key words:** cervical cancer, pregnancy, colposcopy, histocytology, neoadjuvant chemotherapy.

РШМ – злокачественное образование, субстратом которого могут быть как клетки плоского эпителия, так и железистый эпителий, является четвертой по частоте злокачественной патологией и четвертой причиной онкологической смертности у женщин. Хотя опухоль потенциально предотвратима методом вакцинации к вирусу папилломы человека (ВПЧ) и эффективной скрининговой стратегией, пик заболеваемости совпадает с детородным периодом в популяции, в которых указанные превентивные стратегии используются недостаточно [5]. Также РШМ – третья по частоте онкологическая патология у беременных (4 случая на 100000 беременностей [3]). Различные данные свидетельствуют, что обнаружение РШМ у беременных не ассоциируется с негативным влиянием на выживаемость. Однако ограниченные литературные данные не позволяют утверждать о достоверности этой статистики [4]. Лечение РШМ у беременных – сложная задача, которая включает в себя два основных аспекта – оптимальное противоонкологическое лечение и пролонгацию беременности. Лечебная стратегия может включать в себя консервативные методы и хирургические процедуры, в зависимости от размера опухоли, вовле-

чения регионарных и дистантных лимфатических узлов, срок беременности и желание женщины сохранить беременность [19,20]. Несмотря на то, что в последние годы частота РШМ снижается благодаря описанным превентивным стратегиям, увеличение возраста беременных вносит свой вклад в частоту диагностирования РШМ у беременных [5].

Беременность, осложненная РШМ, определяется в случае первичной диагностики РШМ во время беременности или после 6-12 месяцев после родов [1,2]. Количество беременностей, осложненных РШМ, небольшое. У 1-3% женщин, страдающих РШМ, онкология была впервые диагностирована во время беременности [10,12]. Из них около половины во время диагностики заболевания были беременны, остальные – 6-12 месяцев после родов.

Неизвестно, увеличивает ли беременность риск появления или прогрессирования РШМ. Однако предполагается, что повышенной уровень эстрогена и хорионический гонадотропин активируют проканцерогенный эффект инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ). Другие исследователи считают, что усиление кровотока и лимфатической

циркуляции в ранней фазе беременности с одновременным снижением специфического иммунитета и цервикальной дилатацией могут способствовать развитию РШМ [28].

Сегодня терапевтические стратегии для РШМ у беременных ограничены конизацией ШМ и полихيو-терапией. Также выбор тактики ведения больных включает наблюдение за опухолью в процессе беременности или прерывание беременности с целью проведения лечебных противоонкологических мероприятий [9]. Выбор тактики ведения больных зависит от гестационного срока в момент первичной диагностики патологии. Прерывание беременности – наиболее частый выбор в случае диагностики опухоли на сроке до 20 недель беременности. В случае первого обнаружения опухоли более типична концепция активного наблюдения. Также гестационный срок обуславливает срок и метод родоразрешения. Однако, различные лечебные стратегии не влияют негативно на выживаемость матери, но учитывают риск негативного влияния на плод, включая тератогенез, мальформации, недоразвитие и выживаемость плода.

Гюнтером с соавторами разработан алгоритм тактики ведения больных РШМ, диагностированным во время беременности [11,12,13].

Пролонгация беременности на ранних стадиях РШМ и отсрочка лечения на ранних стадиях патологии может быть достаточно безопасными [4]. Диагностическая конизация, хотя и ассоциируется со значительным риском геморрагий, позволяет установить актуальную глубину инвазии в случае микроинвазивной опухоли [30]. Вовлечение лимфатических узлов может быть диагностировано методом МРТ, являющимся безопасным для организмов матери и плода. Альтернативу представляет собой лапароскопическая лимфаденэктомия, что также является эффективной и информативной процедурой, допустимой во время беременности [28]. Неoadьювантная ПХТ в гестационном периоде возможна у определенных групп больных – с продвинутой стадией заболевания или РШМ высокого риска. Разрабатываются методы ПХТ, позволяющие созреть плоду. Однако, выбор должен быть индивидуализирован, взвешенным, с учетом риска антенатальной токсичности против риска прогрессирования заболевания в случае выбора тактики активного наблюдения.

Препаратом выбора для ПХТ являются препараты платины [27] в связи с обнаружением малой концентрации активного вещества в крови плода, что свидетельствует об эффективной плацентарной фильтрации. Срок родоразрешения является критической точкой ведения беременных с РШМ: согласно современным руководствам, преждевременное родоразрешение является безопасным и оптимальным компромиссом между максимально возможным созреванием плода и возможностью активной противоонкологической терапии для матери [17].

В некоторых исследованиях описано безопасность отсроченного противоонкологического лечения РШМ с 1 до 32 недель, что дает возможность созреть плоду и плаценте, в случае РШМ IA-IB1 [3,14,18].

Использование конизации ШМ СО<sub>2</sub>-лазером в случае минимально инвазивного РШМ безопасно если длина участка конизации менее 2см [29]. Также сооб-

щалось о серии 4-х беременных с РШМ, которым проводилась лазерная конизация в срок 16-23 недели. Во всех случаях беременность окончилась срочными родами. Трех больным была в последствие проведена радикальная гистерэктомия и лимфаденэктомия. Ни в одном случае не отмечалось рецидива РШМ в процессе 2-13 летнего наблюдения [9].

Кольпоскопическая биопсия во время беременности – безопасная и информативная процедура, которая может осложняться отсроченным кровотечением, однако это осложнение успешно разрешается тампонадой [4].

Женщинам, у которых регулярный гинекологический скрининг обнаружил изменения ПАП-теста, свидетельствующие о дисплазии эпителия ШМ, должно быть рекомендовано отложить планирование беременности до излечения дисплазии. Беременные с подозрительным результатом ПАП-теста должны быть направлены на кольпоскопию с условием проведения процедуры специалистом, знакомым со специфическими физиологическими изменениями ШМ при беременности. Во время кольпоскопии проводится биопсия измененной ткани для верификации диагноза, стадирования патологии и выработки индивидуального плана ведения больной.

Частота онкологических заболеваний у беременных увеличилась в последние десятилетия, что делает все более актуальным вопрос решения междисциплинарных задач – выбор тактики ведения больных, направленной на контроль онкологических заболеваний на фоне сохранения беременности и минимизация риска для матери и плода. На сегодня 1 из 1000 осложняется злокачественной патологией [18]. Были основаны национальные и международные регистры, включая Международную Сеть по Раку, Бесплодию и Беременности, объединяющие множество клинических случаев. Также проведено и опубликованы результаты небольших когортных исследований, свидетельствующие о возможности проведения противоонкологического лечения [11].

РШМ – третья по частоте онкологическая патология у беременных. Сложность в изучении проблемы связана как с этическими аспектами, так и индивидуальными различиями клинических ситуаций, что затрудняет проведение трайловых исследований и ограничивает наши знания и оптимальной тактике ведения больных. Частота РШМ у беременных составляет 8-15 случаев на 100 тыс. беременностей [5,25]. Вероятно, увеличение частоты заболевания у беременных по сравнению с небеременными женщинами связано и с тем фактом, что женщины, не наблюдающиеся регулярно, в период беременности попадают в поле зрения гинекологов [6]. Беременность не влияет на уровень выживаемости больных РШМ [1,4,18]. Тактика ведения больных зависит от стадии заболевания, размера опухоли, макроскопической и гистопатологической характеристики образования, срока беременности, возраста больной и ее желания пролонгировать беременность.

РШМ, диагностированный на поздней стадии ассоциируется с менее благоприятным прогнозом, в то время как выявление заболевания на ранней стадии позволяет провести хирургические процедуры с сохранением беременности (лимфаденэктомия для исследо-

вания лимфоузла, конизация или трахелэктомия) или отсрочить лечение до окончания беременности, что невозможно при диагностике продвинутой стадии заболевания [2,23,29]. Согласно последним рекомендациям, радикальная трахелэктомия во время беременности не является процедурой выбора, особенно в случае прогрессирующего заболевания, поскольку ассоциируется с высоким риском невынашивания (до 60%) [1,2,27,30]. Прерывание беременности в случае прогрессирующего РШМ позволяет использовать стандартные подходы к лечению патологии, однако современный прогресс в онкологии позволяет рассматривать вопрос о противоопухолевом лечении у беременных. Не прерывая его и подбирать щадящие режимы терапии. Данные по неoadьювантной ПХТ позволяют использовать терапию для торможения развития заболевания и отсрочить прерывание беременности до созревания плода.

Стандартная терапия РШМ включает ПХТ и лучевую терапию [4], однако неoadьювантная ПХТ позволяет отсрочить применение лучевой терапии и радикального хирургического лечения и дать возможность завершить беременность как минимум до созревания легких плода. Последние 20 лет идут исследования эффективности такого подхода по сравнению со стандартной схемой терапии. Метаанализ, сравнивающий неoadьювантную ПХТ с последующей лучевой терапией с изолированной лучевой терапией у больных с продвинутой стадией РШМ показал, преимущество ПХТ над хирургическим лечением только в группе больных, принимающих высокие дозы цисплатина и у больных с короткими промежутками между курсами [17]. Это же исследование показало лучшую выживаемость больных в группе ПХТ + хирургическое лечение по сравнению с группой лучевой терапии (ОР 0,65, преимущество – 14% пятилетняя выживаемость) [19]. В рандомизированном исследовании Гупта с соавторами обнаружили лучшую безрецидивную выживаемость больных с локальным продвинутым РШМ в группе ПХТ + радиация по сравнению с больными ПХТ + хирургическое лечение. Однако в группе больных стадии ИВ2/IIА ПХТ показала преимущество, однако статистическая достоверность результатов не была достигнута вследствие малого количества больных. Также авторами указаны, что больные с отсутствием ответа на терапию или прогрессированием заболевания, несмотря на проводимую ПХТ имели значительно худший прогноз по сравнению с остальными [5].

ПХТ + хирургическое лечение по сравнению с изолированным хирургическим лечением описано в Кокрановском обзоре, где показана лучшая выживаемость, безрецидивная выживаемость, метастазирование в регионарные лимфоузлы, меньшая частота параметральная инвазия у больных, получивших ПХТ [16]. Жао с соавторами не обнаружили связи между ПХТ и лучшей безрецидивной выживаемостью, однако в анализе 8 исследований, включившем 1544 больных, ПХТ + радикальное хирургическое лечение улучшали общую выживаемость, снижали риск локальных и отдаленных рецидивов, метастазирования в лимфатические узлы и степень параметральной инвазии по сравнению с только хирургическим лечением [30]. Также ПХТ с последующим хирургическим лечением снижали потребность в адьювантной лучевой терапии по сравне-

нию с изолированным хирургическим лечением путем уменьшения размера опухоли, выраженности лимфоваскулярной и стромальной инвазии, метастазирования в регионарные лимфатические узлы и дистантного метастазирования [1,21].

Основываясь на имеющихся данных, ПХТ с последующим хирургическим лечением не ухудшает прогноз больных по сравнению с изолированным хирургическим лечением [2,16,23,30]. Трайловое исследование EORTC55994, проводимой между 2002-2014гг, в котором ПХТ с последующей гистерэктомией проводилось 311 больным и ПХТ и лучевая терапия – 309 больным. Анализ 12-ти летнего наблюдения (в среднем 8 лет) не выявил достоверно различия между группами. Тенденция к преимуществу ПХТ и лучевой терапии отмечалась у женщин старше 50 лет. Согласно заключению авторов, заболеваемость, ассоциированная с терапией, и качество жизни больных требуют дополнительного анализа в связи с ПХТ-ассоциированной токсичностью [7].

Сегодня нет достоверных данных по эффективности ПХТ у больных с прогрессирующим РШМ при беременности, поэтому этот вариант лечения является в значительной степени экспериментальным. Однако роль этого метода противоопухолевой терапии является многообещающей, поскольку позволяет отсрочить применение более радикальных методов, требующих прерывания беременности. Цели ПХТ у беременных:

1. стабилизация опухоли и предотвращение диссеминации до завершения беременности;
2. уменьшить объем и распространение опухоли, сохраняя ее операбельность и доступность для лучевой терапии;
3. уменьшение риска метастазирования в лимфоузлы и отдаленные регионы во время беременности [18].

С 1948г, когда первый ХТ агент был использован во время беременности [12], опыт использования ПХТ в этом периоде значительно расширился. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос безопасности и исходов для плода. Органогенез, происходящий в основном в сроки 6-10 недель беременности – это наиболее уязвимый процесс для влияния экзогенных веществ, особенно цитостатических молекул. Такое воздействие может вызвать врожденные пороки развития и прерывание беременности, если проводится в этом периоде. Расчетный риск тератогенеза при применении одного ХТ препарата в первом триместре составляет 7,5-17%, и возрастает до 25% при применении 2-х и более препаратов [10]. Согласно общепринятым рекомендациям ПХТ не должна использоваться до 10-й, а оптимально – до 14-й недели гестации. Применение ПХТ после 1-го триместра не ассоциируется с увеличением риска врожденных пороков и мальформаций [4]. Применение ПХТ во 2-м и 3-м триместрах ассоциируется с ограничением роста плода, низким весом при рождении и преждевременными родами [4,13]. Учет этих закономерностей, регулярное акушерское наблюдение с вниманием к развитию плода, внутриматочному росту и риску преждевременных родов позволяет

улучшить исходы беременности. Поскольку ЦНС и половые железы к этому сроку еще продолжают развиваться, поздний эффект ПХТ на когнитивную функцию, карциногенез, фертильность и возможные эффекты на следующие поколения детей, получивших препараты внутриматрично требуют дальнейшего изучения.

Несколько исследований посвящены эффекту ПХТ на позднее развитие, когнитивный и кардиоваскулярный статус детей, подвергшихся воздействию препаратов внутриматрично. В этих исследованиях показано, что исходы в этой группе детей сравнимы с исходами в общей популяции [1,2,3]. В одном из исследований Амант с соавторами показали высокую частоту преждевременных родов среди 70 детей, подвергшихся внутриматрично ПХТ. Через 22 месяца в группе детей, родившихся преждевременно отмечалось более выраженное нарушение когнитивных функций по сравнению с детьми, родившимися в срок [15]. В исследовании Шардоника с соавторами, также отмечалось увеличение частоты преждевременных родов в случае ПХТ во время беременности, но без негативного влияния на когнитивные функции [13]. Ятрогенные преждевременные роды должны быть исключены, поскольку снижение когнитивных функций ассоциируется именно с преждевременными родами, но не ПХТ. Роды рекомендуется планировать как минимум после 3-х недель после последнего курса ПХТ, чтобы дать возможность костному мозгу восстановиться после негативного цитостатического эффекта ПХТ и минимизировать риск ятрогенной супрессии гемопоза (анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения) у матери и у плода [17]. Также поскольку печень и почки плода еще не зрелые, способность организма плода элиминировать химиотерапевтические агенты снижена и пост - ПХТ период позволяет вывести препарат через плаценту. Последний цикл ПХТ необходимо провести не позднее 35 недель беременности для снижения риска гемопозитической супрессии плода в случае преждевременного родоразрешения [17].

Объектами интереса является и фармакокинетика и трансплацентарный транспорт препаратов. Трансплацентарный транспорт активных молекул цитостатических препаратов осуществляется преимущественно путем пассивной диффузии. Этот процесс зависит от таких характеристик препарата, как способность растворяться в жирах (липофильность), ионизация, молекулярная масса и связь с белками [14]. Наиболее широко используемые препараты для неoadьювантной ПХТ – это препараты платины, изофосфамиды и таксаны. Кохлер с соавторами [18] провели измерение концентрации платины в амниотической жидкости и пуповинной крови и обнаружили концентрацию 11-42% и 23-65% от концентрации в материнской крови, соответственно. Интересно, что мышьяная модель продемонстрировала концентрацию карбоплатина в фетальной крови 117% от материнской, в то время как у бабуинов – 57,5% [19,24]. Изучение концентрации таксанов не выявило препарата в крови мышьяных эмбрионов, в то время как на модели бабуинов концентрация таксанов в крови плода составила 1,4% от концентрации в материнской крови [23,30]. Однако предполага-

ется, что таксаны в большей степени депонируются в тканях плода в большей степени, чем другие химиотерапевтические агенты благодаря их физикохимическим свойствам [19,20]. Изофосфамид рекомендуется избегать назначать во время беременности в связи с его токсическим профилем, недостаточной информации по безопасности для плода и предполагаемым нефротоксическим и гонадотоксическим эффектами [21]. Низкая концентрация некоторых молекул в тканях плода вследствие плацентарного барьера, позволяют относительно безопасно использовать их во время беременности.

Физиологические изменения, ассоциирующиеся с беременностью, такие как увеличение объема плазмы крови и экстрацеллюлярной жидкости, изменение концентрации белков плазмы, их связывающей способности, увеличение скорости клубочковой фильтрации и изменения функционального состояния печени влияют на фармакокинетику цитотоксических препаратов у беременных. Поскольку большинство препаратов не соответствуют длительной терапии между терапевтической и токсической концентрацией, изменения фармакокинетики влияют на эффективность и безопасность препаратов. Ван Карлстен сообщает о снижении максимальной плазменной концентрации и площади под кривой всех протестированных препаратов в материнской крови, что, вероятно связано с увеличением клиренса и объема распределения [28,29]. Эта находка ограничивает экстраполяцию стандартных схем ПХТ онкологических заболеваний у беременных по аналогии с небеременными женщинами.

Ведение онкологических заболеваний у беременных включает одним из ключевых моментов сохранение беременности и минимизация тератогенного эффекта при сохранении противоонкологической эффективности не ниже, чем в популяции небеременных женщин. В этой ситуации значительную роль играет системная терапия. Прерывание беременности рассматривается в случае быстро прогрессирующего или осложненного течения заболевания. Следует по возможности избегать индукции преждевременных родов с целью начать противоонкологическое лечение, в связи с неблагоприятными последствиями для плода [15].

С целью определения эффективности гестационной противоонкологической терапии были созданы крупные регистры национальные и международные [4]. Установлено, что акушерские исходы в последние декады значительно улучшились с одновременным снижением частоты преждевременного прерывания беременности и индукции преждевременных родов [4]. Изменение акушерской тактики ассоциируется с увеличением объема знаний о естественном течении онкологических заболеваний во время беременности, а также с тенденцией к снижению медикаментозного лечения в гестационном периоде. В недавнем итальянском одноцентровом исследовании показано, что в последнее десятилетие отмечается снижение частоты проведения преждевременных кесаревых сечений и увеличение частоты индуцирования родовой деятельности с целью начала полноценной противоонкологической терапии [11]. Неонатальные исходы в аспекте когнитивного и кардиоваскулярного статуса в первые 6 лет у детей, которые находились под воздействием химиотерапевтических препаратов во время внутриматри-

робного периода не отличались от детей контрольной (общей) популяции [14,15]. Однако в случае необходимости применения полихимиотерапии, необходимо учитывать, что применение в гестационном периоде может влиять на рост плода, а ранее применение – вызывать развитие врожденных пороков [4].

Важным фактором является выбор диагностических процедур, которые также могут негативно влиять на плод. Применение ионизирующей радиации должно быть минимизировано во время беременности [14]. Хотя доза радиации, используемая в ходе диагностических процедур, является минимальной, однако для плода ее воздействие может быть фатальным – сообщается о влиянии радиации на ментальное развитие, мальформации, нарушения роста и даже летальные исходы [10]. Риск стохастических канцерогенных эффектов ионизирующей радиации зависит от гестационного возраста и используемой дозы радиации. Суммарная доза в случае беременности должна быть меньше 100 мГр [27] и рекомендуется проведение исследования только в случае решающего влияния результата исследования на определение тактики лечения [12]. Риск развития злокачественных новообразований в течение жизни в случае экспозиции ионизирующей радиации в дозе 50 мГр на плод в возрасте более 12 недель беременности составляет порядка 2%, хотя точные расчеты недостоверны [29]. В последние годы в связи с развитием медицинских технологий доза радиации, которой подвергается плод внутриутробно удалось значительно снизить. Однако в каждом конкретном случае решение о применении диагностирующей метода, основанного на ионизирующей радиации должно быть принято отдельно.

Неионизирующие методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут безопасно использоваться у беременных для стадирования патологии. В связи с недостаточной изученностью эффектов воздействия на плод, применение гадолиния – контрастное вещество, используемое при МРТ рекомендуется минимизировать, взвешивая соотношение риск-польза [29].

У небеременных женщин применение позитронно-эмиссионной томографии, интегрированной с компьютерной томографией – ценное информативное диагностическое вмешательство, используемое для обнаружения и стадирования различных типов онкологических заболеваний (особенно гематологических и опухолей молочной железы). Однако у беременных, в связи с высокой дозой радиационного воздействия на плод (до 50 мГр), этот метод рекомендуется не применять [2]. МРТ всего тела является альтернативным методом, который позволяет обнаружить как первичную опухоль, так и метастатические очаги и может применяться во время беременности [6]. В ходе МРТ для контрастирования в качестве орального агента может использоваться ананасовый сок [3,6].

Сцинтиграфия также может быть использована у беременных с условием применения низкой дозы радиоизотопного препарата, так, чтобы экспозиционная доза для плода не превышала 5 мГр [6,18,22]. Минимально возможная доза технеция вводится локально за 2 часа до сканирования. В этом случае 90% технеция абсорбируется в области новообразования и мини-

мальным системным распределением и риском для плода. Индоциан - зеленый – краситель, используемый для визуализации образований в инфракрасном свете характеризуется минимальным плацентарным транспортом и также может использоваться во время беременности [1,8,27]. Голубой краситель использовать не рекомендуется в связи с некоторым риском анафилактических реакций (0,1%) [2].

Хирургическое лечение онкологических заболеваний у беременных возможна в минимальные сроки при условии минимального воздействия на матку [16]. РШМ – в индивидуальных случаях может быть оперирован при интактном миометрии и параметральной клетчатке [12]. При контрактильной активности миометрия во время операции вводятся токолитики. Также применение токолитиков возможно в первые 48 часов постоперационного периода [18,22].

Решение о применении химиотерапии принимается с учетом гестационного возраста, физиологических изменений у беременных, фармакокинетических характеристик препаратов. Трансплацентарный транспорт преимущественно происходит путем простой диффузии. Большинство химиотерапевтических агентов являются низкомолекулярными препаратами, не подвергающимися превращению и связыванию с белками, поэтому они легко проникают через плаценту. У бабуинов пассаж химиопрепаратов через плаценту варьирует от незначимого для доцетаксела до 0,58 для карбоплатина [25]. Последствия для детей, родившихся у женщин от женщин, получавших ПХТ, были прослежены до 6-ти летнего возраста и не обнаружили значимого отрицательного влияния. Более поздние исходы не изучены. Применение таргетных препаратов и гормональных препаратов не рекомендуется до получения убедительных данных об их безопасности для плода.

ПХТ противопоказана до 12-14 недель беременности в связи с ее отрицательным влиянием на органогенез. После этого срока большинство цитотоксических препаратов могут применяться относительно безопасно [4]. Стандартные схемы терапии применяются с расчетом по актуальному весу беременной. После 35 недели беременности ПХТ лечение рекомендуется остановить для предоставления необходимого временного окна для восстановления гемopoэтической функции костного мозга матери и плода.

В отношении биологической и таргетной терапии действуют следующие закономерности: крупные молекулы, такие как моноклональные антитела проникают через плаценту путем активного транспорта, возможного после 14 недели беременности; мелкие молекулы, такие как ингибиторы тирозинкиназы, проникают в течение всей беременности [9]. Применение биологических и таргетных препаратов ассоциируется с цитопенией плода, нарушениями развития скелета и внутренних органов, преждевременной гибелью плода внутриутробно [26,27,30]. Эти препараты противопоказаны во время беременности в связи с их антиангиогенными свойствами, за исключением иматиниба и ритуксимаба [3,21].

Поддерживающая терапия – противорвотные препараты - метоклопрамид и антагонисты рецепторов серотонина как часть противоонкологического лечения

безопасны при беременности [17], кроме ингибиторов нейрокинина-1 [3]. Кортикостероидные гормоны, такие как бетаметазон и дексаметазон применять не рекомендуются, так как для них характерна 100% плацентарная проницаемость. Препаратами выбора являются молекулы, метаболизирующиеся в ткани плаценты – преднизолон и метилпреднизолон, гидрокортизон. По поводу стимулирующих гемопоэтических факторов роста, таких как эритропоэтин единое мнение не достигнуто, однако при необходимости, возможно применение с коррекцией дозы по весу и гематологической картине [2].

Радиационная терапия злокачественных образований во время беременности возможна, кроме опухолей тазовой локализации. Таким образом, в отношении РШМ лучевая терапия противопоказана в связи с летальным эффектом на плод.

Акушерское ведение включает пренатальную диагностику состояния плода – скрининг фетальной анеуплоидии (исследование внеклеточной ДНК в крови беременных на сроке 10-20 недель, происхождение – плацентарные клетки) [20]. Информативность метода в отношении патологии плода – спорна [16,26,29].

Информативным методом пренатального скрининга состояния плода является УЗИ. Рекомендуется исследование каждые 2 недели с целью выявления задержки развития плода, возможных пороков развития, мальформаций, контрактильной активности миометрия. Также, учитывая, что ПХТ ассоциируется с риском преждевременных родов рекомендуется каждые 2-4 недели УЗ измерение длины шейки матки [19].

Родоразрешение у беременных с онкологической патологией планируется с учетом баланса двух факторов: минимизировать продолжительность периода, свободного от химиотерапевтических агентов, чтобы уменьшить риск прогрессирования опухоли у матери, и одновременно оптимизировать время для предоставления достаточного временного окна для регенерации гематологических стволовых клеток плода. Хирургическое родоразрешение методом кесарева сечения у онкологических больных составляет 30%, что превышает 21% в общей популяции [9]. Это связано как с планированием следующего этапа противоопухолевого лечения, так и с целью уменьшения психологического и эмоционального стресса женщин. Однако, предпочтительным является родоразрешение через естественные родовые пути. У больных РШМ решение о методе родоразрешения принимается индивидуально, поскольку существует риск инсеминации опухолевых клеток в места разрыва слизистой родовых путей или эпизиотомии.

Родоразрешение рекомендуется планировать не ранее 4 недель после окончания курса ПХТ для предоставления достаточного времени для метаболизации цитостатического агента в плаценте и уменьшения миелосупрессивного эффекта. Так сообщается, что при родоразрешении через 4 недели после ПХТ частота нейтропении составляет 20-33% [8,24], более чем через 4 недели – только 5,5%. Нейтропения при рождении ассоциируется с риском внутрибольничной инфекции.

После родоразрешения необходимым этапом является исследование плаценты. Проводится гистологическое исследование на предмет метастазирования

(преимущественно исследуются ворсинки, так как метастазирование происходит через них). Обнаружение метастазирования плаценты свидетельствует о риске фетального метастазирования [14]. Фетоплацентарное метастазирование чаще наблюдается при меланоме и раке легкого [12]. Также изучается характеристика развития плаценты и ее зрелости, поскольку этот аспект напрямую связан с малым ростом плода [3,15]. Изучение ткани плаценты также позволит в будущем иметь данные о влиянии различных режимов противоопухолевого лечения на плаценту и плод.

Лактация у больных на фоне противоопухолевого лечения может быть снижена и в связи с действием препаратов, так и в связи с психоэмоциональным стрессом [19,25]. Однако рекомендации по грудному вскармливанию ограничены высокой концентрацией цитотоксических агентов в грудном молоке, высоким риском инфицирования молока на фоне цитостатиков [6,13]. Причем препараты платины определяются более, чем через 3 недели после последнего курса ПХТ [12]. У детей, находящихся на грудном вскармливании у матерей, получавших ПХТ, осложнением является инфицирование ЖКТ и нейтропения [19].

Последствиями применения ПХТ у женщин во время беременности является кардиотоксичность у детей, особенно на фоне терапии антрациклинами, с развитием сердечной недостаточности [14], задержка роста [12], когнитивные нарушения [21] а также гематологическая токсичность [17].

Таким образом, анализ опубликованных данных показывает, что, несмотря на имеющиеся экспериментальные и клинические данные информативности и безопасности у беременных отдельных диагностических и лечебных методов, применяемых в онкологии, единого алгоритма тактики ведения беременных, страдающих РШМ, не существует.

#### Литература:

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов//Клинические лекции по онкогинекологии–М.: МЕД пресс-информ. – 2009. – С. 12-19.
2. Антоненкова Н. Н., Беляковский В. Н. Онкология: учеб. пособие под общ. ред. И.В. Залуцкого //Минск: Выш. шк. – 2007. – С. 454.
3. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. Москва, Санкт. – 2004.
4. Коломеец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: дис. – Москва: Е.В. Коломеец, 2012.
5. Саевец В.В. Эффективность многокомпонентного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки в зависимости от варианта гистологического типа строения опухоли. Челябинск - 2016.
6. Adelstein S. J. Administered radionuclides in pregnancy //Teratology. – 1999. – Т. 59. – №. 4. – С. 236-239.
7. Amant F. et al. Breast cancer in pregnancy //The Lancet. – 2012. – Т. 379. – №. 9815. – С. 570-579.
8. Amant F. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children

- aged 18 months or older: an observational study //The lancet oncology. – 2012. – Т. 13. – №. 3. – С. 256-264.
9. Baldauf J. J. et al. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 1995. – Т. 62. – №. 1. – С. 31-36.
  10. Brison N. et al. Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies //Genetics in Medicine. – 2017. – Т. 19. – №. 3. – С. 306-313.
  11. Burton G. J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction //American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Т. 218. – №. 2. – С. S745-S761.
  12. Calsteren K. et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. – 2010.
  13. Duggan B. et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy //Obstetrics and gynecology. – 1993. – Т. 82. – №. 4 Pt 1. – С. 598-602.
  14. Ebina Y. et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer //International journal of clinical oncology. – 2019. – Т. 24. – С. 1-19.
  15. Frisch A. et al. Efficacy of oral contrast agents for upper gastrointestinal signal suppression in MRCP: A systematic review of the literature //Acta Radiologica Open. – 2017. – Т. 6. – №. 9. – С. 2058460117727315.
  16. Globocan 2008: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/>. (access June 2012).
  17. Gustafsson L. et al. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening //International Journal of Cancer. – 1997. – Т. 71. – №. 2. – С. 159-165.
  18. Halaska M. J. et al. Characteristics of patients with cervical cancer during pregnancy: a multicenter matched cohort study. An initiative from the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2019. – Т. 29. – №. 4.
  19. Hunter M. I., Monk B. J., Tewari K. S. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease //American journal of obstetrics and gynecology. – 2008. – Т. 199. – №. 1. – С. 3-9.
  20. Johnson H. M., Mitchell K. B. Academy of breastfeeding medicine //ABM Clinical Protocol. – Т. 34. – С. 429-34.
  21. Kal H. B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction //The lancet oncology. – 2005. – Т. 6. – №. 5. – С. 328-333.
  22. Lee Y. et al. Comparison of quality of life and sexuality between cervical cancer survivors and healthy women //Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association. – 2016. – Т. 48. – №. 4. – С. 1321-1329.
  23. Olusola P. et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities //Cells. – 2019. – Т. 8. – №. 6. – С. 622.
  24. Origoni M. et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2014. – Т. 18. – №. 6. – С. 851-60.
  25. Pentheroudakis G. et al. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of Oncology. – 2010. – Т. 21. – С. v266-v273.
  26. Resnik R. et al. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. Saunders. – 2009.
  27. Rychlik A. et al. Utility of laparoscopic indocyanine green-guided sentinel node biopsy in open cervical cancer surgery //International Journal of Gynecologic Cancer. – 2016. – Т. 26. – №. 7.
  28. Tsuritani M. et al. Retrospective evaluation of CO2 laser conization in pregnant women with carcinoma in situ or microinvasive carcinoma //Obstetrical & Gynecological Survey. – 2010. – Т. 65. – №. 1. – С. 24-25.
  29. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development //Facts, views & vision in Ob Gyn. – 2010. – Т. 2. – №. 4. – С. 278.

#### **О ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННЫХ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ**

*Тугизова Д.И., Каримова М.Н.*

**Резюме.** Актуальность в статье рассматривает взгляд на важную тему, объединяющую две важные сферы женского здоровья-рак шейки матки и беременность. Научно-социальная значимость изучения особенностей развития данной патологии связана с неуклонным повышением роста заболеваемости рака шейки матки и низким процентом полного излечения больных с этим заболеванием. В настоящее время проблема всесторонне изучается, но остаётся недостаточно изученным вопрос о ранней диагностики данной патологии и установлении возможных причин болезни.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, беременность, кольпоскопия, гистопатология, неоадьювантная полихимиотерапия.