

АРУТЮНЯН АННА МЕРУЖАНОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Доброхотова Юлия Эдуардовна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Серова Ольга Федоровна**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», главный врач;
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук, профессор **Попов Александр Анатольевич**
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского», отделение оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, руководитель отделения

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в 14-00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте: [//www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зулъчифовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования, диагностированные во время беременности или в течение 1 года после ее окончания, называются ассоциированными с беременностью [Шмаков Р.Г., 2018]. Онкологическое заболевание диагностируется в 1 случае из тысячи у беременных женщин [Хабас Н.Г., 2020]. За последнее десятилетие зафиксирована устойчивая тенденция роста частоты онкопатологии, ассоциированной с беременностью. Отчасти это связано с ростом доли женщин репродуктивного возраста, страдающих раком шейки матки [Серова О.Ф. и соавт., 2019]. Гинекологические злокачественные новообразования являются причиной более 1 миллиона новых случаев рака во всем мире, составляя около 12% опухолей, поражающих женское население [Берлев И.В. и соавт., 2021].

Рак шейки матки – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у женщин в мире [Морхов К.Ю. и соавт., 2023]. Результаты многочисленных мировых статистических исследований свидетельствуют о неуклонном увеличении частоты выявления рака шейки матки у молодых женщин; особенно заметно повышение заболеваемости в возрасте до 29 лет, составляющее ежегодный прирост около 7% в этой возрастной группе [Попов А.А. и соавт., 2019]. Чаше других заболеваний во время беременности выявляются рак шейки матки, молочной железы [Ульрих Е.А., 2021]. Частота рака шейки матки, ассоциированного с беременностью, достигает 0,1-0,3% [Серова О.Ф., 2019]. Рост заболеваемости раком шейки матки во время беременности связан с быстрым распространением в последние годы высокоонкогенных штаммов ВПЧ, который является главным фактором развития тяжелых цервикальных неоплазий и рака шейки матки [Тюляндина А.С. и соавт., 2023].

Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и поражает более 2 миллионов женщин ежегодно [Каприн А.Д., Старинский В.В., 2021]. В последние годы число рака молочной

железы, ассоциированного с беременностью, возросло из-за увеличения среднего возраста родов и увеличения общей заболеваемости раком молочной железы [Серова О.Ф. и соавт., 2023].

Степень разработанности темы исследования

Тактика ведения беременных с онкопатологией окончательно не стандартизирована, вопрос решается индивидуально и определяется сроком гестации и стадией заболевания [Ульрих Е.А. и соавт., 2023]. В настоящее время считается, что при адекватном выборе тактики противоопухолевого лечения можно сохранить беременность, не ухудшая прогноз онкологического заболевания [Пароконная А.А. и соавт., 2020]. Во втором и третьем триместрах возможно пролонгирование беременности на фоне специфической противоопухолевой терапии [Хохлова С.В. и соавт., 2022]. На сегодняшний день в мировой практике считается целесообразным проводить лечение преинвазивных поражений шейки матки, выявленных во время беременности, в послеродовом периоде, если удастся полностью исключить инвазивный процесс [Паяниди Ю.Г. и соавт., 2019]. При наличии инвазивных форм онкологического заболевания во время беременности повышается частота преждевременных родов, задержки роста плода и рождения маловесных детей [Vera Wolters, Joosje Heimoovaara, 2020]. Однако, эти данные разноречивы и перинатальные исходы во многом определяются стадией опухолевого процесса, сроком беременности и предполагаемой датой родов [Шмаков Р.Г. и соавт., 2023]. Продолжающийся рост онкологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, а также на фоне беременности, ориентирует научное сообщество к поиску и разработке тактики ведения беременности на фоне существующей онкопатологии.

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов у пациенток с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки за счет совершенствования тактики ведения беременности.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту, характер акушерских осложнений и определить риск их развития у беременных с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки.
2. Выявить особенности плацентации и плацентарного ангиогенеза на фоне химиотерапии при раке молочной железы и раке шейки матки.
3. Изучить влияние онкологического заболевания (рак шейки матки, рак молочной железы) и полихимиотерапии на состояние новорожденных.
4. Изучить катамнез детей, рожденных от матерей со злокачественными опухолями молочной железы и шейки матки.
5. Разработать концепцию ведения беременности и родов у пациенток с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки.

Научная новизна

Уточнены риски развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки. Доказана роль онкологической патологии, как независимого и значимого фактора риска развития акушерских осложнений путем статистических расчетов.

Выявлены и охарактеризованы особенности ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии при раке шейки матки и раке молочной железы.

Установлено отсутствие прямой связи между наличием рака молочной железы и рака шейки матки с физическим и психомоторным развитием детей при наблюдении в течение 1 года после рождения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказано, что злокачественные новообразования являются самостоятельным и значимым фактором риска развития осложнений беременности: угрозы преждевременных родов, анемии легкой степени, недоношенности.

Уточнен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при выявлении у беременных рака шейки матки и рака молочной железы.

Разработана концепция ведения беременности у пациенток с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки.

Методология и методы исследования

Проведено исследование в 2 этапа: ретроспективный и проспективный анализ течения беременности на фоне онкологического заболевания (рак шейки матки, рак молочной железы). Диагностический метод включал в себя изучение клинико-anamnestических данных, результатов сонографического и рентгенологического методов исследования, патоморфологический и иммуногистохимический анализ ткани плаценты. Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии со стандартами доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие онкологической патологии при беременности повышает риск развития акушерских осложнений: железодефицитной анемии – в 2,2 раза, угрожающих преждевременных родов – в 3,1 раза, преждевременных родов и недоношенности – в 6,5 раз и оперативных родов (кесарево сечение) – в 3,3 раза.

2. Изменения в плаценте на фоне химиотерапии характеризуются преобладанием процессов ангиогенеза без ветвления сосудов со снижением васкуляризации ворсин, о чем свидетельствует снижение экспрессии сосудистых факторов по сравнению с контрольной группой: CD31 в 1,5 раза, CD34 в 1,2 раза и компенсаторное повышение экспрессии сосудистого фактора роста и его рецепторов.

3. Наличие гестационного рака молочной железы и рака шейки матки не влияет на психомоторное и физическое развитие детей до 1 года жизни. Тестирование детей по системе BSID-III продемонстрировало среднепопуляционные показатели - 9-11 баллов.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением корректных методов статистики для бинарных и количественных показателей. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на IV-ом Национальном научно-образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (Москва, 2020); на IV-ом Международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье», (Москва, 2020).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – проф., д.м.н. Доброхотова Ю.Э.), сотрудников гинекологического отделения ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы, сотрудников родильного дома ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗ г. Москвы, протокол №3 от 16 ноября 2022г.

Личный вклад автора

Личное участие автора при проведении научного исследования заключалось в проведении анализа литературы, планировании, проведении сбора и статистической обработке фактического материала, ведении беременных с онкопатологией: клиническое, ультразвуковое обследование пациенток, ассистирование на оперативных вмешательствах; написании научных статей, написании и оформлении диссертации. Диссертантом самостоятельно проведен статистический анализ результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пунктам 2, 3, 4, 5, 6.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования и практические рекомендации, вытекающие из них, внедрены в клиническую практику отделения патологии беременных и родового отделения ГБУЗ МО «Наро-Фоминский перинатальный центр» и отделения онкогинекологии ЦАОП МКНЦ им. А. С. Логинова.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Минздрава России (зав. кафедрой – профессор, д.м.н. Доброхотова Ю.Э.).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 2 – в журналах, индексируемых международной системой цитирования SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 213 источников, из них 52 отечественных и 161 зарубежный авторы и 1 приложения. Иллюстративный материал представлен 26 таблицами и 12 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в период с 2018 по 2022г. на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – профессор, д.м.н. Доброхотова Ю.Э) на базе родильного дома, отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы ГБУЗ ГКБ №40 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – д.м.н. Проценко Д.Н.).

Работа проводилась в 2 этапа: I этап – ретроспективное исследование архивного материала, включившее 100 пациенток: 50 с гестационным раком шейки матки и раком молочной железы (основная группа) и 50 беременных без онкологического заболевания (контрольная группа). На II этапе проводилось проспективное исследование в родильном доме, онкогинекологическом отделении и отделении опухолей молочной железы, включившее 104 беременных, распределенных в основную группу (30 пациенток с гестационным раком шейки матки *in situ*, 14 беременных с инвазивным раком шейки матки, 10 беременных с гестационным раком молочной железы) и контрольную группу – 50 беременных без онкопатологии. Две беременные с инвазивным раком шейки матки выбыли из исследования в связи с самопроизвольным прерыванием беременности в I триместре.

Критериями включения в основную группу были: наличие онкологического заболевания (рак шейки матки и рак молочной железы), спонтанная одноплодная беременность, возраст от 20 до 45 лет, отсутствие экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, ожирение, системные аутоиммунные заболевания). Критериями включения в контрольную группу были: возраст от 20 до 45 лет, спонтанная одноплодная беременность, отсутствие онкологических заболеваний и соматической патологии.

Комплексное обследование беременных включало сбор соматического, гинекологического и акушерского анамнеза. Всем пациенткам было выполнено цитологическое исследование мазка из шейки матки методом по Папаниколау и методом жидкостной цитологии. Пациенткам с гестационным раком шейки матки проводился ПЦР-анализ мазка из шейки матки на ВПЧ ВКР. Для верификации диагноза выполнялась ножевая биопсия шейки матки в сроки 11-18 недель у беременных с гестационным раком *in situ*, в 13-22 недели – у беременных с инвазивным раком шейки матки. Атипичная конизация шейки матки проводилась 4 беременным с инвазивным раком шейки матки в сроки 15-18 недель для уточнения глубины инвазии.

Беременным с гестационным раком молочной железы выполнялась core-биопсия опухоли молочной в сроки 14-26 недель.

Ультразвуковое исследование проводили на аппаратах фирмы Toshiba apollo 500 (Япония). Маммография выполнялась на аппарате ММГ Маммо-5МТ серии 4978 с экранированием плода. МРТ молочных желез без контрастирования выполнялась на аппарате Panorama HFO, 4077.

Гистологическое исследование проводили по общепринятой методике, иммуногистохимические – с использованием готовых кроличьих поликлональных антител к VEGF, VEGFR-1 (Elt-1), VEGFR-2 (Flk-1), мышинных антител к CD34 (клон QBEnd/10), CD31.

Обследование новорожденных в первые сутки после родов проводили в отделении новорожденных родильного дома ГKB №40 (зав. отделением – Калинина Л.В.): выполнялась эхокардиография, нейросонография, УЗИ ОБП и почек на приборах Toshiba apollo 500. Наблюдение детей от матерей с онкопатологией в течение 1 года после рождения проводилось педиатром в КДО родильного дома ГKB №40 (зав. отделением – к.м.н. Зайдиева З.С.) ежемесячно. Анкетирование детей выполнялось в возрасте от 1 до 3 лет по системе BSID-III с оценкой поведения и психического развития.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2016 и «IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США)». Для анализа количественных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Анализ категориальных данных проводился с помощью четырехпольной таблицы, с расчетом ОШ и 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Возраст пациенток основной группы I колебался от 22 до 45 лет и составил в среднем 33,1 (σ 5,4) года, возраст беременных контрольной группы колебался от 20 до 42 лет, составил в среднем 29,9 (σ 5,1) лет ($p = 0,004$).

Из 50 беременных основной группы I у 43 (86,0%) был диагностирован РШМ: у 33 (66,0%) – рак in situ, у 6 (12,0%) – IA ст., у 3 (6,0%) – IB ст., у 1

(2,0%) – ПИВ ст. У 7 (14,0%) беременных был диагностирован РМЖ: у 3 (6,0%) – рак in situ, по 1 (2,0%) наблюдению – ПА ст. и ПИВ ст. и у 2 (4,0%) – ПИВ ст.

При изучении гинекологического анамнеза беременных основной группы I выявлено, что у 8 (16,0%) пациенток с гестационным раком шейки матки статистически значимо чаще был обнаружен HSIL ($p = 0,006$).

Течение беременности по триместрам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 - Особенности течения беременности у обследованных пациенток

Течение беременности по триместрам	Основная группа I (n = 50)		Контрольная группа (n = 50)		p	ОШ; 95% ДИ	V Крамера
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)			
I триместр							
Рвота легкой степени	10	20,0	9	18,0	1,00	1,08 0,40-2,94	-
Угрожающий аборт	9	18,0	8	16,0	1,00	1,10 0,38-3,11	-
Железодефицитная анемия легкой степени	1	2,0	1	2,0	1,00	1,08 0,06-15,8	-
II триместр							
Преэклампсия умеренная	1	2,0	1	2,0	1,00	1,08 0,06-15,8	
Угрожающий поздний аборт	16	32,0	10	20,0	0.21	1,78 0,72-4,41	-
ИЦН	2	4,0	2	4,0	1.00	0,96 0,13-7,09	-
Железодефицитная анемия легкой степени	7	14,0	2	4,0	0,16	3,73 0,74-18,9	-
Маловодие	1	2,0	1	2,0	1,00	1,08 0,06-15,8	-
Многоводие	1	2,0	2	4,0	0,61	0,47 0,04-5,36	-
III триместр							
Преэклампсия умеренная	2	4,0	2	4,0	1.00	0,96 0,13-7,09	-
Угрожающие преждеврем. роды	22*	44,0	7	14,0	0,002*	4,50 1,71-11,9	0,31
Железодефицитная анемия легкой степени	22*	44,0	10	20,0	0,01*	2,93 1,21-7,11	0,24
Маловодие	5	10,0	4	8,0	1,00	1,22 0,31-4,84	-
Многоводие	7	14,0	6	12,0	1,00	1,14 0,35-3,66	-

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных основной и контрольной группы
V Крамера – 0,24-0,31 – связь средней тесноты по шкале Чеддока согласно рекомендациям Rea & Parker

Течение I и II триместров беременности в основной и контрольной группах не имело значимых отличий. Третий триместр в основной группе статистически значимо чаще осложнялся угрожающими преждевременными родами у 22 (44,0%) беременных, из них 15 (30,0%) пациенток с гестационным раком шейки матки и 7 (14,0%) беременных с гестационным раком молочной железы, и анемией легкой степени – у 22 (44,0%) беременных, при этом у 6 (12,0%) пациенток анемия была постгеморрагической вследствие кровянистых выделений из половых путей при IB1-IIВ стадии рака шейки матки, у 16 (32,0%) беременных анемия была железодефицитной.

При изучении частоты госпитализаций в основной группе обнаружено, что статистически значимо чаще стационарное лечение проводилось во II триместре – 2 госпитализации у 20 (40,0%) беременных ($p < 0,001$) и в III триместре – 3 госпитализации у 16 (32,0%) пациенток ($p < 0,001$) и 4 госпитализации у 9 (18,0%) беременных ($p = 0,003$). Частые госпитализации в основной группе обусловлены проведением биопсии и атипичной конизации шейки матки во II триместре в родильном доме и core-биопсии опухоли молочной железы во II-III триместрах в ГКБ №40. В Таблице 2 представлен исход беременности в основной и контрольной группах.

Таблица 2 - Исход беременности у обследованных пациенток

Исход беременности	Основная группа I (n = 50)		Контрольная группа (n = 50)		p	ОШ; 95% ДИ	V Крамера
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)			
Срочные роды	37	74,0	48	96,0	0,001*	0,10 0,02-0,48	0,33
Преждевременные роды	13*	26,0	2	4,0	0,004*	8,00 1,70-37,6	0,30
Кесарево сечение	30*	60,0	9	18,0	<0,001*	6,21 2,51-15,4	0,41
Самопроизвольные роды	20	40,0	41	82,0	<0,001*	0,14 0,05-0,34	0,44

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных основной и контрольной группы
V Крамера – 0,30-0,33 – связь средней тесноты, 0,41-0,44 – связь относительно сильной тесноты по шкале Чеддока согласно рекомендациям Rea & Parker

Преждевременное родоразрешение статистически значимо чаще выполнялось в основной группе – 13 (26,0%) наблюдений: у 9 (18,0%) беременных с гестационным раком шейки матки – по поводу прогрессирования онкозаболевания ($n = 7$) и развития дистресса плода ($n = 2$) и у 4 (8,0%) беременных с гестационным раком молочной железы – по поводу прогрессирования онкозаболевания ($n = 3$) и ПОНРП ($n = 1$). Медиана срока родоразрешения в основной группе составила 38,0 недель, IQR [37,0-39,0], в контрольной группе – 38,5 недель, IQR [37,0-39,0]. Кесарево сечение в основной группе выполнялось в 3.3 раза чаще, чем в контрольной: у 26 (52%) беременных с гестационным раком шейки матки по поводу онкологического заболевания, у 4 (8,0%) беременных с гестационным раком молочной железы – по акушерским показаниям (рубец на матке после кесарева сечения).

В Таблице 3 представлены перинатальные исходы в обеих группах.

Таблица 3 - Перинатальные исходы у обследованных пациенток

Показатели новорожденных	Основная группа I ($n = 50$)		Контрольная группа ($n = 50$)		p	ОШ; 95% ДИ	V Крамера
	Абс. (n)	Отн. (%)	Абс. (n)	Отн. (%)			
Вес новорожденных (г) Me [IQR]	1320-4360 3075 [2960-3380]		2390-5240 3200 [3060-3410]		0,06	-	-
Оценка по шкале Апгар на 1/5 мин:					0,002*		0,30
8/8-8/9 баллов	35	70,0	46	92,0	< 0,001*	-	-
7/8 баллов	12	24,0	4	8,0	0,05		
6/7 баллов и менее	3	6,0	0	0	0,24		-
Недоношенность (34-37 недель)	13*	26,0	2	4,0	0,004*	8,00 1,70-37,6	0,30
Гипотрофия новорожденных	15*	30,0	4	8,0	0,01*	4,66 1,43-15,2	0,27
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	13*	26,0	2	4,0	0,004*	8,00 1,70-37,6	0,30
Морфофункциональная незрелость	13*	26,0	1	2,0	0,001*	16,3 2,05-130,3	0,33
Второй этап выхаживания	5	10,0	1	2,0	0,21	5,21 0,59-46,3	-

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных основной и контрольной группы
V Крамера – 0,27-0,33 – связь средней тесноты по шкале Чеддока согласно рекомендациям Rea & Parker

У новорожденных от пациенток основной группы статистически значимо чаще диагностировалась гипотрофия – в 15 (30,0%) наблюдениях (из них 11 новорожденных от беременных с гестационным раком шейки матки), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, недоношенность и морфофункциональная незрелость – в 13 (26,0%) наблюдениях (из них 9 новорожденных от беременных с инвазивным раком шейки матки). При сравнении оценок по шкале Апгар на 1 и 5 минуте между группами были получены статистически значимые различия ($p = 0,002$). В результате post-hoc анализа выявлено, что вышеуказанные различия были обусловлены более высокой частотой 8-9 баллов среди новорожденных контрольной группы ($p < 0,001$).

На Рисунке 1 представлено течение беременности и перинатальные исходы у пациенток ретроспективного этапа исследования.

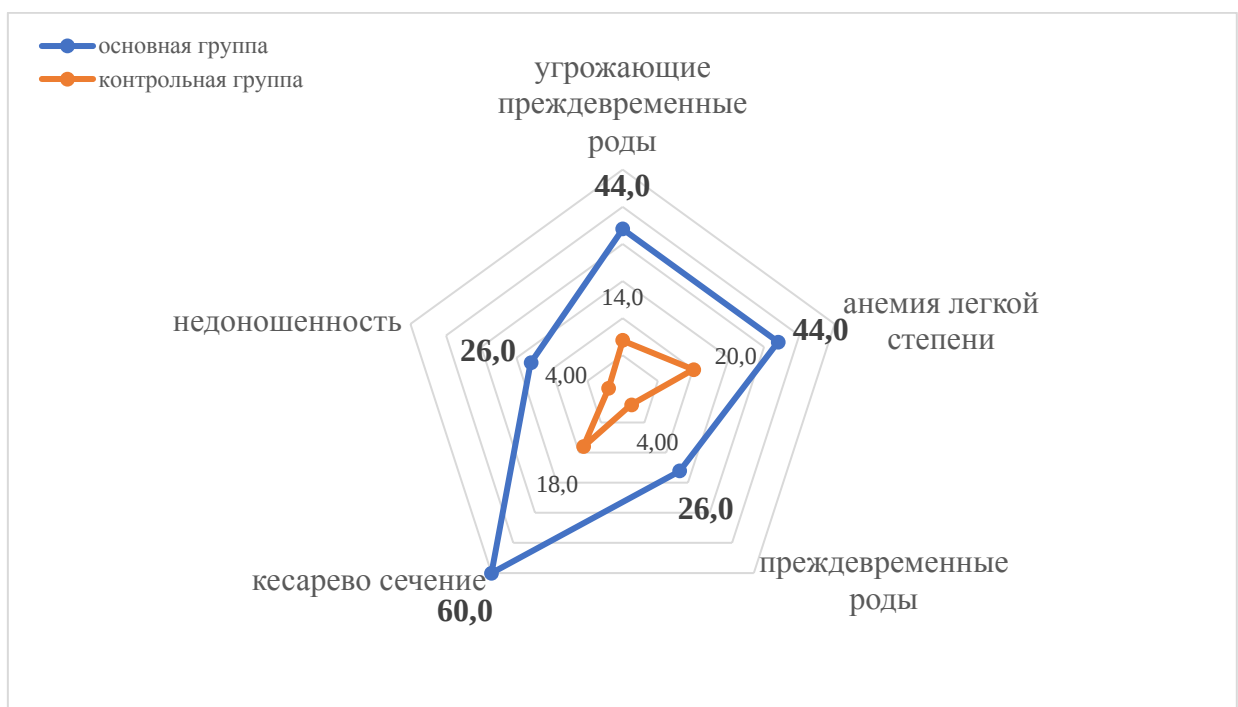


Рисунок 1 – Частота развития акушерских осложнений у пациенток основной группы и контрольной группы (%)

Нами установлено, что при гестационном раке у беременных в 3,1 раза чаще развивается угроза преждевременных родов (ОШ 4,5; ДИ 1,71-11,9), в 2,2 раза – железодефицитная анемия легкой степени (ОШ 2,93; ДИ 1,21-7,11),

в 6,5 раз - преждевременные роды и недоношенность (ОШ 8,00; ДИ 1,70-37,6) и в 3,3 раза чаще выполняется кесарево сечение (ОШ 6,21; ДИ 2,51-15,4).

Аналогичные данные представлены в литературе, согласно которой частота преждевременных родов [D. A. Costa и J.G. Nobre, 2020] и недоношенности [R. Schwab, K. Anic, 2021] выше у беременных с онкологическим заболеванием. Высокий процент недоношенных детей связан с активностью заболевания матери и необходимостью начать/продолжить противоопухолевое лечение вне беременности [Шмаков Р.Г., Пароконная А.А., 2020]. В нашем исследовании акушерские осложнения в большинстве случаев были сопряжены с инвазивным раком шейки матки, что согласуется с данными Cynthia V. Maxwell, Hanan Al-Sehli (2019). Для уточнения влияния рака молочной железы, рака шейки матки и проведения химиотерапии на течение беременности нами проведен второй этап исследования.

Результаты проспективного этапа исследования

Согласно результатам ретроспективного этапа исследования при формировании групп II этапа были учтены риски развития акушерских осложнений и проведена профилактика их развития. С целью профилактики угрожающих преждевременных родов пациенткам с инвазивным раком шейки матки был назначен натуральный микронизированный прогестерон по 200 мг в день с 22 до 34 неделю беременности, начиная с перорального применения в течение 4 недель в связи с наличием кровянистых выделений из половых путей, далее с переходом на вагинальное применение. В связи с высоким риском недоношенности беременным с инвазивным раком шейки матки проводилась профилактика РДС плода с 24 до 34 неделю беременности: 6 мг дексаметазона внутримышечно 4 раза с интервалом 12 часов или 8 мг 3 раза с интервалом 8 часов. Поскольку в основной группе достоверно чаще развивалась железодефицитная анемия легкой степени, на проспективном этапе пациенткам назначались препараты железа по 60 мг в день со II триместра до конца беременности согласно рекомендациям ВОЗ.

Возраст беременных основной группы II колебался от 22 до 44 лет и составил в среднем 32,0 (σ 4,1) года, возраст беременных контрольной группы колебался в пределах от 25 до 38 лет, составил в среднем 31,5 (σ 3,8) год. При сравнении показателей статистически значимых различий не получено.

Нами установлено, что срок постановки на учет по беременности у пациенток с гестационным раком шейки матки *in situ* ($n = 30$) был от 6 до 12 недель, средний срок составил 9,40 (σ 1,42) недель, заболевание было диагностировано в сроке от 11 до 18 недель, в среднем - 13,5 недель (σ 1,9).

Из 12 беременных основной группы II с инвазивным раком шейки матки у 5 была диагностирована IA1 ст., у 1 - IA2 ст., у 4 - IB1 ст. и по 1 наблюдению были IB2 и IIB ст. Медиана (Me) срока постановки на учет составила 13,0 недель [IQR 8,0-18,0]. Заболевание было диагностировано в сроке от 13 до 22 недель, Me составила 15,0 недель [IQR 10,0-20,0].

Из 10 беременных основной группы II с гестационным раком молочной железы у 3 была диагностирована IA ст., у 2 - IIA ст., у 1 - IIB ст. и у 4 - IIIB ст. Срок постановки на учет был от 8 до 12 недель, средний срок составил 9,90 недель (σ 1,44), заболевание диагностировано в сроке от 14 до 26 недель, в среднем 18,2 недель (σ 3,4).

При изучении гинекологического анамнеза беременных основной группы II ($n = 52$) выявлено, что у пациенток с гестационным раком шейки матки статистически значимо чаще в анамнезе был HSIL – у 12 (23,1%) пациенток ($p < 0,001$), ВПЧ 16 типа – у 39 (75,0%) беременных ($p = 0,002$) и ВПЧ 18 типа – у 8 (15,4%) пациенток ($p = 0,03$).

При изучении течения беременности у пациенток основной группы II значимых различий не выявлено при сравнении с показателями контрольной группы: во II триместре анемия легкой степени развилась у 8 (15,4%) беременных основной группы, из них у 6 пациенток после проведения химиотерапии; угрожающие преждевременные роды развились у 9 (17,3%) беременных. В III триместре анемия легкой степени развилась у 11 (21,1%)

беременных основной группы II, угрожающие преждевременные роды – у 8 (15,4%) пациенток.

Всем беременным согласно приказу 1130н от 20.10.2020 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» выполнялось исследование мазков из шейки матки с окрашиванием по Папаниколау и методом жидкостной цитологии. Среди беременных с гестационным раком шейки матки *in situ* ($n = 30$) у 18 (60,0%) был обнаружен HSIL, у 9 (30,0%) – рак *in situ*. Среди беременных с инвазивным раком шейки матки ($n = 12$) у 3 (25,0%) пациенток диагностирован HSIL, у 5 (41,6%) - рак *in situ*, у 4 (33,3%) – рак с признаками инвазии.

При проведении расширенной кольпоскопии беременным с гестационным раком шейки матки статистически значимые различия были получены у пациенток с инвазивным раком шейки матки: плотный ацето-белый эпителий – у 6 (50,0%) пациенток ($p = 0,009$), а также признаки, подозрительные на инвазию: атипичные сосуды – у 7 (58,3%) пациенток ($p < 0,001$), хрупкие сосуды – у 6 (50,0%) беременных ($p < 0,001$) и экзофитное поражение шейки матки – у 4 (33,3%) пациенток ($p = 0,004$).

У пациенток с гестационным раком молочной железы первичная диагностика основывалась на данных УЗИ, которое проводилось в связи с наличием пальпируемого образования в молочной железе у 8 (80,0%) пациенток, масталгии у 2 (20,0%) беременных и сукровичных выделений из сосков у 1 (10,0%) беременной. Core-биопсия опухоли молочной железы была выполнена в сроки 14-26 недель при обнаружения образования категории BI-RADS4 и выше. У 5 (50,0%) беременных трепанобиопсия осложнилась формированием гематомы в области взятия биоптата. Средний срок постановки диагноза составил 18,2 ($\sigma 3,4$) недель (от 14 до 26 недель). Ведение данных беременных осуществлялось совместно с онкологами 1 онкологического отделения (зав. отделением – к.м.н. Ронзин А.В.).

Химиотерапия проводилась в химиотерапевтическом отделении ГБУЗ ГКБ №40 ДЗ г. Москвы (зав. отделением Валкин Д.Л.) 6 беременным, начиная со II триместра, с окончанием лечения за 3 недели до предполагаемых родов. Трем беременным с инвазивным раком шейки матки IB₁-IIB стадии проведено 3-4 курса НАПХТ препаратами платины и таксанами с 25 по 34 неделю. Трем беременным с гестационным раком молочной железы IIA и IIIB стадии проведено 3-4 курса ХТ препаратами доксорубицин и циклофосфамид с 23 по 35 неделю. До и после каждого курса химиотерапии проводилась доплерометрия маточно-плацентарного кровотока и КТГ плода. После проведения химиотерапии у 3 из 6 беременных было диагностировано транзиторное нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени в течение 2-4 недель. У 3 беременных развилась тошнота и однократная отсроченная рвота на 2-5 сутки. У всех 6 (100%) беременных развилась миелосупрессия со снижением уровня эритроцитов на 10-17%, гемоглобина на 10-13%, гематокрита на 5-13%. У 4 беременных отмечалось появление парестезии верхних и нижних конечностей.

При изучении исхода беременности у пациенток с гестационным раком шейки матки и раком молочной железы обнаружено, что в основной группе II статистически значимо чаще было выполнено кесарево сечение – у 19 (36,5%) беременных ($p = 0,04$), из них у 3 (5,8%) пациенток с гестационным раком шейки матки *in situ* и у 4 (7,7%) беременных с гестационным раком молочной железы - по акушерским показаниям, у всех 12 (23,0%) беременных с инвазивным раком шейки матки по поводу онкологического заболевания.

При изучении перинатальных исходов значимых различий между показателями основной и контрольной групп не выявлено. В первые сутки после родов проводилось обследование новорожденных от беременных, получавших химиотерапию ($n = 6$) и не получавших химиотерапию ($n = 46$): нейросонография, эхокардиография, УЗИ ОБП, при этом были выявлены признаки недоношенности без статистически значимых различий.

На Рисунке 2 отображена динамика перинатальных осложнений после проведения профилактики анемии и преждевременных родов согласно результатам ретроспективного анализа исследования.

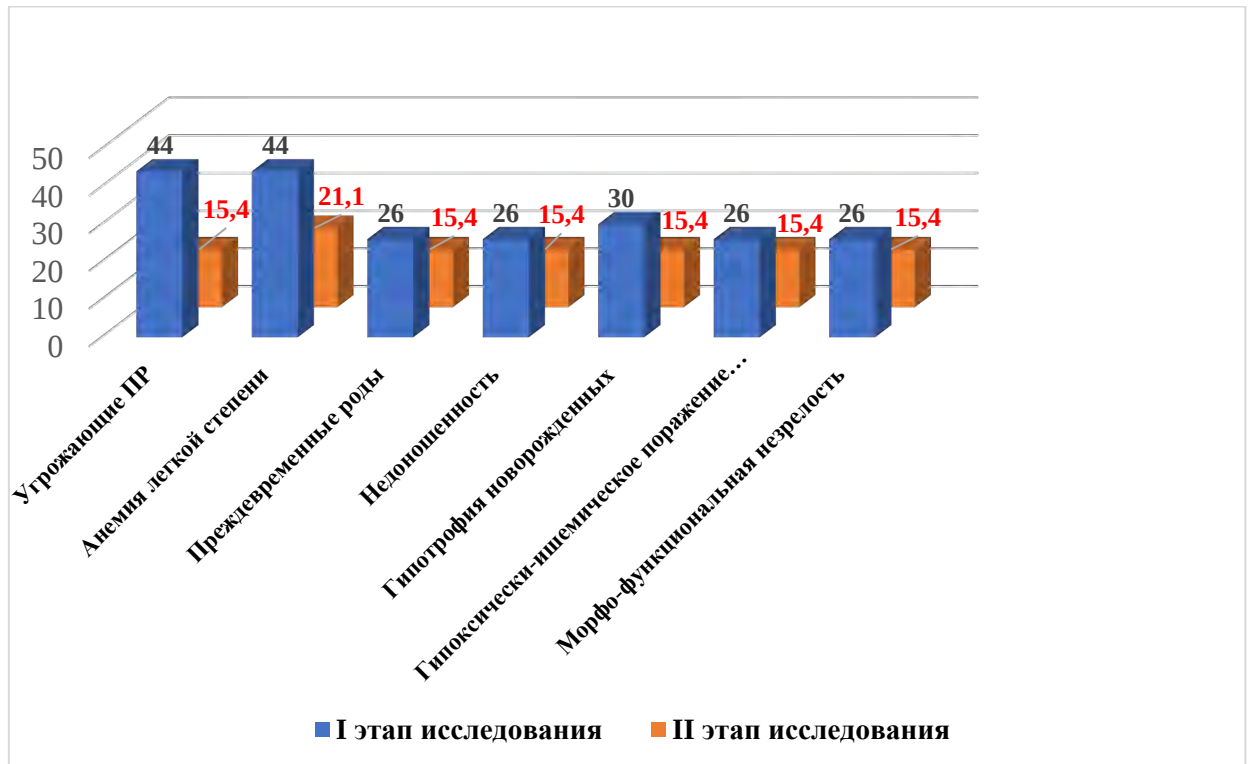


Рисунок 2 – Динамика перинатальных осложнений после проведения профилактики анемии и преждевременных родов по результатам ретроспективного анализа исследования, %

При сравнении с ретроспективным этапом в III триместре беременности угрожающие преждевременные роды развивались в 2,8 раза реже (44,0% vs 15,4%), анемия легкой степени – в 2,1 раза реже (44,0% vs 21,1%). Частота преждевременных родов, недоношенности снизилась в 1,7 раза с 26,0% до 15,4%, в 1,9 раз реже была диагностирована гипотрофия новорожденных. Ежемесячное наблюдение детей педиатром в течение 1 года, а также тестирование в возрасте от 1 до 3 лет, в результате которого оценивалась восприимчивость и выразительность общения, моторная функция, социально-эмоциональная восприимчивость и адаптация, отклонений не выявило.

При гистологическом исследовании плацент беременных, получавших химиотерапию, статистически значимо чаще был обнаружен фиброз базальной мембраны хориона – у 6 (100%) беременных ($p = 0,008$) и лимфоцитарная инфильтрация ворсинчатого хориона – у 1 (16,6%)

беременной ($p = 0,026$). В Таблице 6 представлена экспрессия маркеров ангиогенеза в плаценте беременных основной и контрольной групп.

Таблица 6 – Экспрессия гликопротеинов, факторов роста и их рецепторов в плаценте у обследованных пациенток

Маркеры ангиогенеза	Основная группа II n = 52		Контрольная группа n = 50
	Беременные, получавшие ХТ n = 6	Беременные, не получавшие ХТ n = 46	
CD31 (интенсивность реакции 0-3 балла)	1,6* $\pm$ 0,3 (1,5 – 2,0)	2,3 $\pm$ 0,3 (1,5 – 3,0)	2,5 $\pm$ 0,4 (2,0 – 3,0)
CD34 (интенсивность реакции 0-3 балла)	2,3* $\pm$ 0,3 (2,0 – 2,5)	2,7 $\pm$ 0,2 (2,0 – 3,0)	2,9 $\pm$ 0,2 (2,5 – 3,0)
eNOS эпителий (среднее кол-во позитивно окрашенных клеток)	3,0* $\pm$ 0,0 (3,0 – 3,0)	2,5 $\pm$ 0,3 (2,0 – 3,0)	2,1 $\pm$ 0,2 (2,0 – 2,5)
eNOS строма (среднее кол-во позитивно окрашенных клеток)	2,8* $\pm$ 0,5 (2,0 – 3,0)	2,3 $\pm$ 0,2 (2,0 – 3,0)	2,1 $\pm$ 0,2 (2,0 – 2,5)
VEGFA (интенсивность реакции 0-3 балла)	1,4* $\pm$ 0,3 (1,0 – 1,5)	1,1 $\pm$ 0,4 (0,5 – 2,0)	0,7 $\pm$ 0,3 (0,5 – 1,0)
VEGFA (среднее кол-во позитивно окрашенных клеток)	23,5* $\pm$ 2,9 (20,0 – 26,4)	18,5 $\pm$ 3,0 (24,6 – 22,4)	11,9 $\pm$ 2,6 (8,0 – 15,3)
VEGFR1 (интенсивность реакции 0-3 балла)	1,1* $\pm$ 0,9 (0,0 – 2,0)	0,1 $\pm$ 0,1 (0,0 – 2,5)	0,1 $\pm$ 0,2 (0,0 – 0,5)
VEGFR1 (среднее кол-во позитивно окрашенных клеток)	21,5* $\pm$ 2,2 (19,8 – 24,6)	16,9 $\pm$ 3,0 (9,9 – 25,4)	14,5 $\pm$ 1,3 (12,9 – 15,8)
VEGFR2 (интенсивность реакции 0-3 балла)	2,8* $\pm$ 0,3 (2,5 – 3,0)	1,9 $\pm$ 0,4 (1,5 – 3,0)	2,0 $\pm$ 0,5 (1,5 – 2,5)
VEGFR2 (среднее кол-во позитивно окрашенных клеток)	36,7* $\pm$ 7,2 (29,4 – 45,5)	22,8 $\pm$ 2,2 (18,9 – 42,3)	21,8 $\pm$ 1,5 (19,9 – 24,1)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении данных основной и контрольной группы

У беременных без проведения ХТ не выявлено значимых различий в концентрациях CD31, CD34, eNOS, VEGFA и VEGFR1, 2. Среди беременных, получавших ХТ, отмечалась значимо высокая экспрессия VEGFA, VEGFR1, 2 и значимое снижение экспрессии CD31 и CD34 ($p < 0,05$), (Рисунки 3-8).

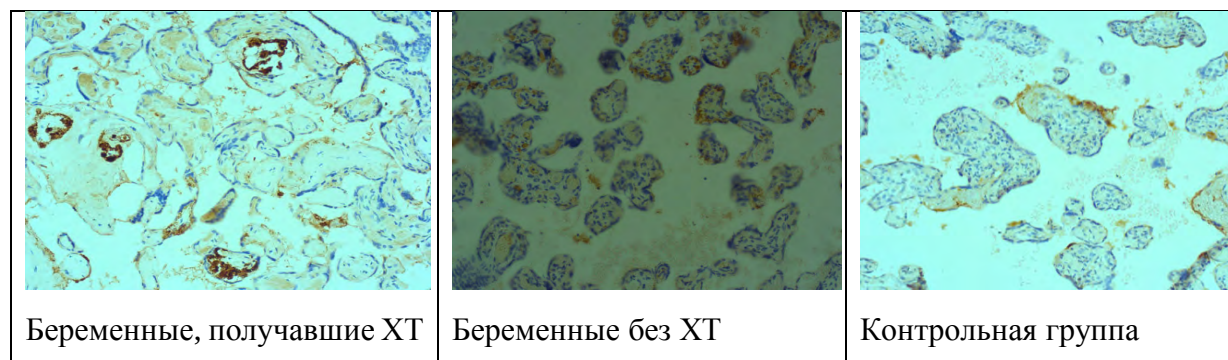


Рисунок 3 - Интенсивность реакции VEGFA в тканях плаценты, ИГХ, увеличение $\times 200$

В плацентах пациенток, получавших химиотерапию, интенсивность реакции VEGFA и плотность клеток с положительным окрашиванием в 2 раза превышала показатели в контрольной группе ($p < 0,05$).

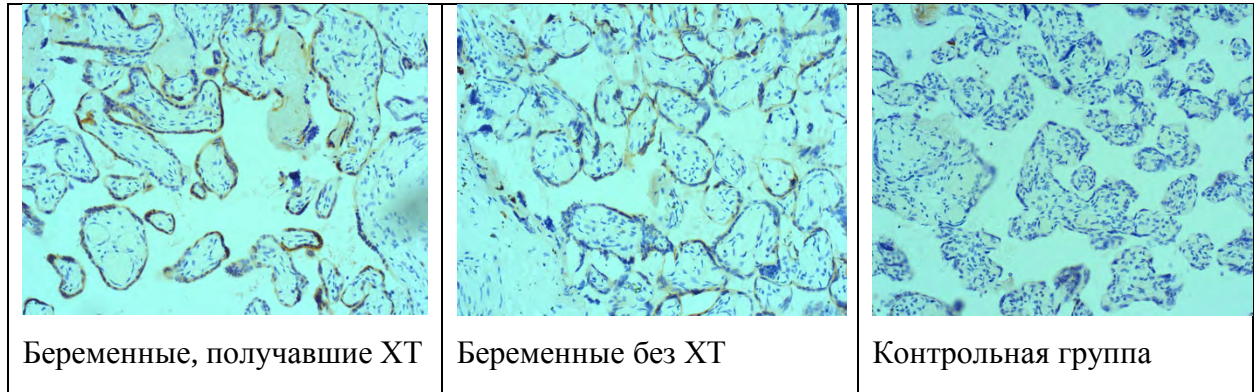


Рисунок 4 - Интенсивность реакции VEGFR1 в тканях плаценты, ИГХ, увеличение $\times 200$

В 11 раз была повышена активность VEGFR1 и в 1,4 раза VEGFR2.

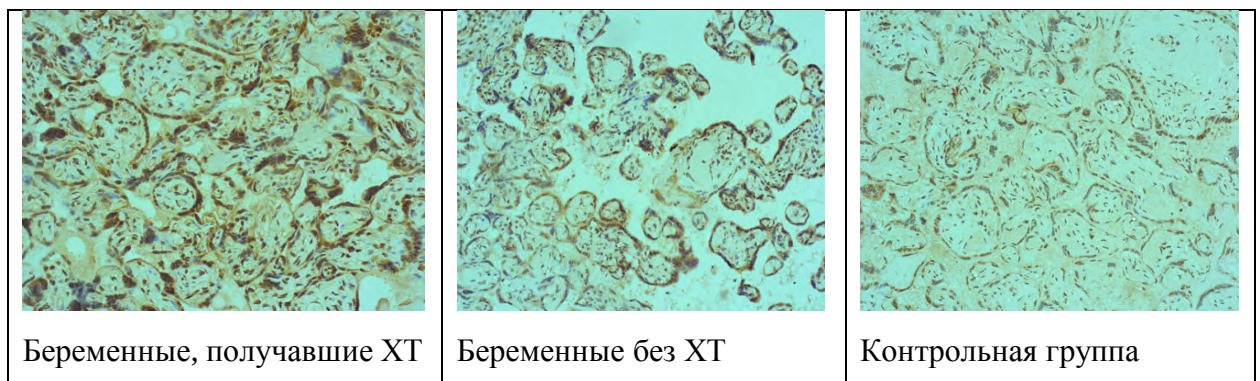


Рисунок 5 - Интенсивность реакции VEGFR2 в тканях плаценты, ИГХ, увеличение $\times 200$

Среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы к VEGFR1 и VEGFR2 в 1 поле зрения возросло в 1,5 и 1,7 раз соответственно ($p < 0,05$).

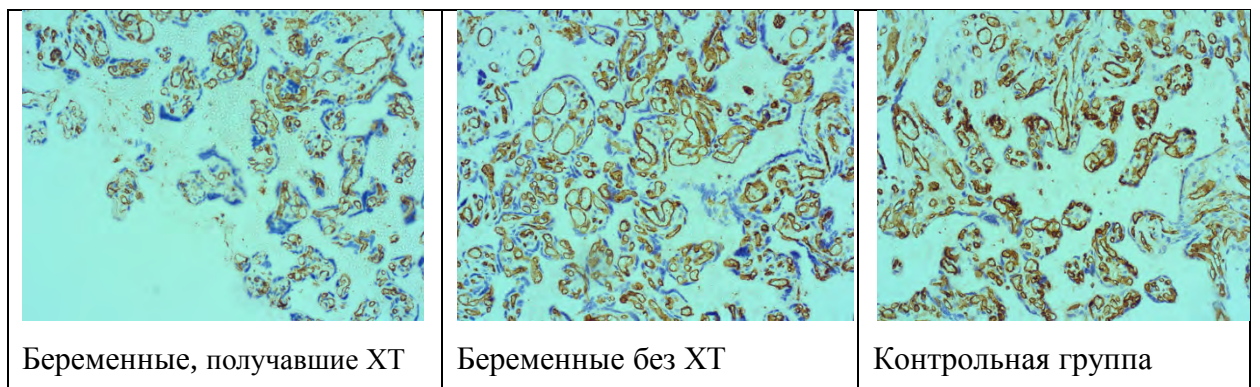


Рисунок 6 - Экспрессия CD31 в тканях плаценты. ИГХ, увеличение $\times 200$

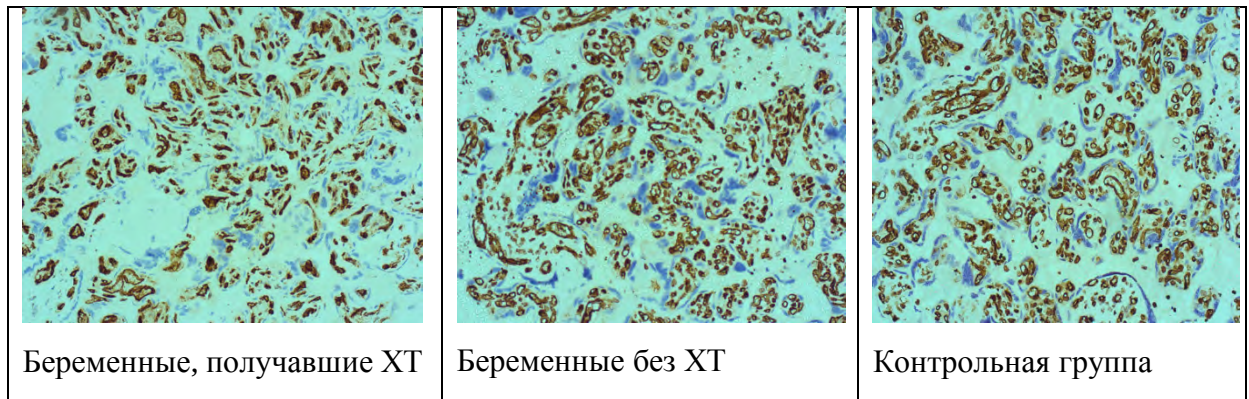


Рисунок 7 - Экспрессия CD34 в тканях плацент. ИГХ, увеличение x 200

В тканях плацент от пациенток, получавших химиотерапию по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое снижение количества CD31 (в 1,6 раз) и CD34 (в 1,3 раза).

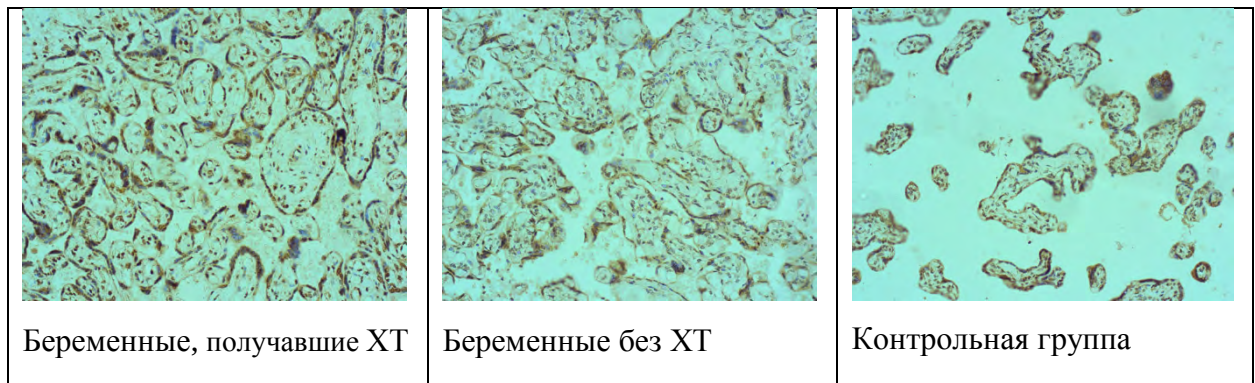


Рисунок 8 - Интенсивность реакции eNOS в тканях плаценты, ИГХ, увеличение x200

Экспрессия eNOS коррелирует с увеличением VEGFA, поскольку только при активации рецепторов VEGF запускается образование eNOS и синтез NO. В тканях плацент от пациенток после проведения химиотерапии выявлено повышение уровней eNOS в эпителии и строме ворсин в 1,4 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$).

Нами установлено, что в плацентах беременных на фоне химиотерапии преобладает ангиогенез без ветвления сосудов, о чем свидетельствует снижение экспрессии сосудистых факторов – CD31 в 1,6 раза и CD34 в 1,3 раза. А также на фоне химиотерапии в плаценте развивается гипоксия, показателем которой является повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов: VEGFA в 2,0 раза, VEGFR1 в 1,5 раза и VEGFR2 в 1,7 раза.

Таким образом, проведенное исследование показало, что беременность, ассоциированная с онкологическим заболеванием, может осложняться развитием железодефицитной анемии, преждевременных родов и недоношенности. Нами разработан алгоритм ведения беременности на фоне рака шейки матки и рака молочной железы и разработана профилактика осложнений (Рисунок 9).

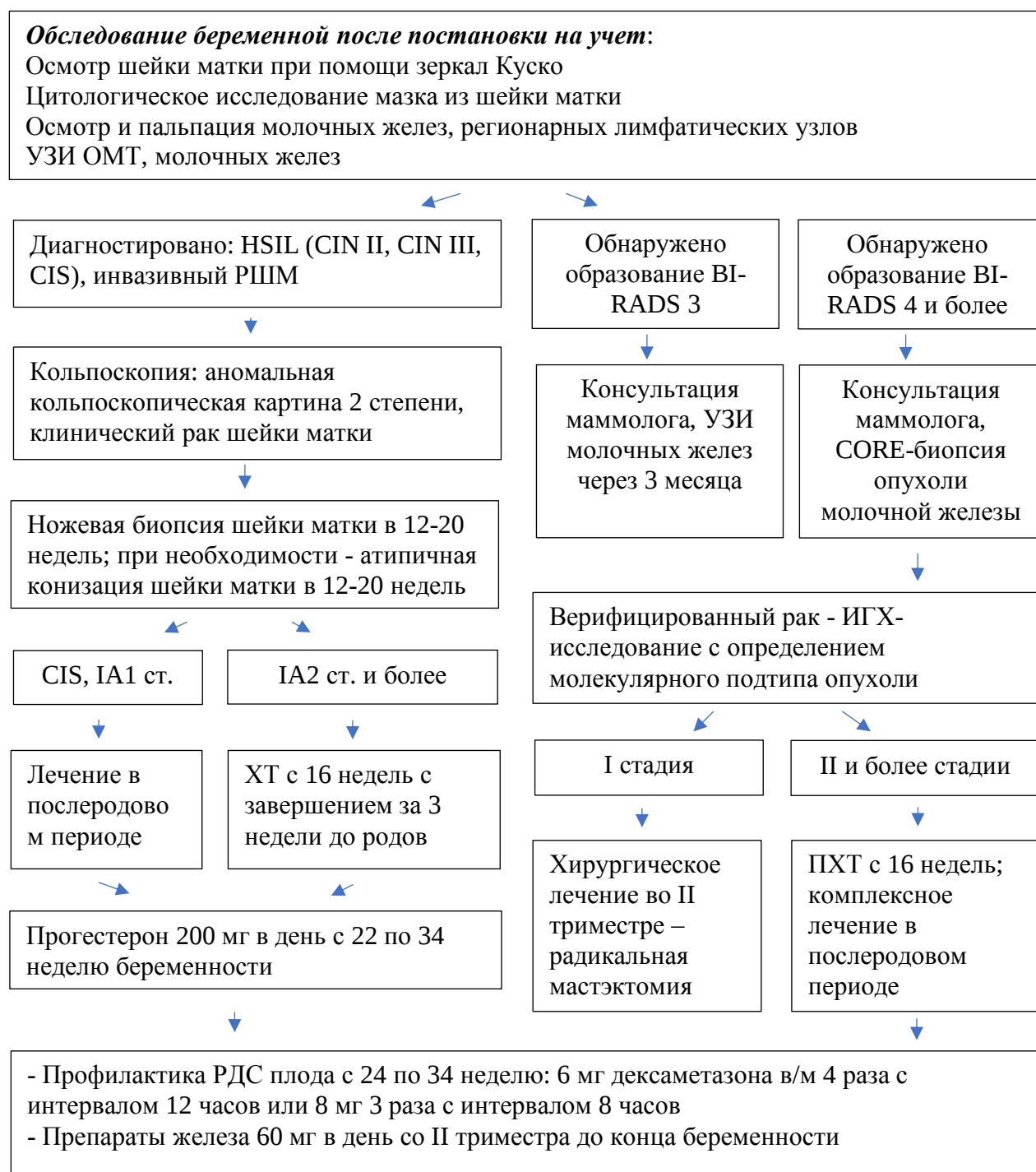


Рисунок 9 - Алгоритм ведения беременных с онкологическим заболеванием

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное нами исследование дает основание изучить в дальнейшем влияние химиотерапии на развитие детей и проанализировать отдаленные последствия данного лечения с целью разработки критериев ведения беременности на фоне онкологического заболевания.

Выводы

1. Наличие онкологического заболевания у беременной повышает риск развития угрожающих преждевременных родов в 3,1 раза, анемии легкой степени в 2,2 раза, преждевременных родов и недоношенности в 6,5 раз, кесарева сечения в 3,3 раза.
2. Формирование плаценты на фоне химиотерапии препаратами платины, таксанами, антрациклинами и циклофосфамидом характеризуется снижением экспрессии сосудистых факторов CD31 и CD34, что является показателем ангиогенеза без ветвления сосудов и повышением экспрессии VEGFA, VEGFR1 и VEGFR2, что указывает на развитие адаптивных компенсаторных реакций в плаценте на фоне гипоксии.
3. Состояние новорожденных от беременных с онкологическим заболеванием, в том числе получавших химиотерапию, характеризуется развитием гипотрофии, гипоксически-ишемического поражения ЦНС и морфо-функциональной незрелости в 15,4%, что статистически не значимо при сравнении с показателями контрольной группы. Онкологическое заболевание и проведение полихимиотерапии не влияет на состояние новорожденных.
4. Дети, рожденные от матерей с гестационным раком молочной железы и раком шейки матки, не имеют отклонений в психомоторном и физическом развитии при наблюдении в течение 1 года после рождения.
5. Разработанный алгоритм ведения беременности и родов на фоне рака шейки матки и рака молочной железы способствует снижению акушерских осложнений: угрожающих преждевременных родов в 2,8

раза, анемии легкой степени – в 2,1 раза, преждевременных родов и недоношенности в 1,7 раз.

Практические рекомендации

1. При диагностике онкологического заболевания (рак шейки матки, рак молочной железы) во время беременности рекомендовано проведение профилактики анемии и преждевременных родов, начиная со II триместра, дистресс-синдрома плода с 22 по 34 неделю беременности.
2. Рекомендовано своевременное обследование беременных, которое включает:
 - проведение расширенной кольпоскопии при выявлении ASC-US, ASC-H, HSIL в мазке из шейки матки и дальнейшее выполнение атипичной конизации шейки матки в сроке до 20 недель с целью верификации диагноза;
 - пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов при постановке на учет по беременности и дальнейшее выполнение УЗИ молочных желез в случае обнаружения объемного образования.
3. Дети от матерей с онкологическим заболеванием, получавших химиотерапию во время беременности, не требуют специального наблюдения, поскольку не имеют отклонений как в физическом, так и в психическом развитии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Арутюнян, А.М. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, Е.И. Боровкова, С.А. Залесская, О.А. Свитич, А.Б. Филина, Е.П. Быстрицкая, З.С. Зайдиева, А.М. Арутюнян, И.В. Степанянц // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – №11. – С. 22-29.
2. Арутюнян, А.М. Химиотерапия во время беременности, возможности и риски / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, С.А. Залесская, А.М. Арутюнян,

- И.М. Боровков // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2019. – Т.19, №3. – С. 81-85.
3. Арутюнян, А.М. Тактика ведения беременных с инвазивным раком шейки матки / Ю.Г. Паяниди, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова, А.М. Арутюнян // **Русский медицинский журнал. Мать и дитя**. – 2019. – №2. – С.135-138.
4. Арутюнян, А.М. Ассоциированный с беременностью рак молочной железы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.М. Арутюнян // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2019. – Т.19, №4. – С. 77-81.
5. Арутюнян, А.М. Инвазивный рак шейки матки у беременных: собственный опыт работы / Ю.Э. Доброхотова, С.Ж. Данелян, Е.И. Боровкова, А.М. Арутюнян, С.Е. Хертек // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – №1. – С. 156-163.
6. Арутюнян, А.М. Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.М. Арутюнян, С.Ж. Данелян, Е.М. Малышева, Н.В. Жарков, Т.Н. Аксенова // **Русский медицинский журнал. Мать и дитя**. – 2021. – Т.4, №1. – С. 23-30.