

# ОНКОПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ОПЫТ, ВОЗМОЖНОСТИ

Достижения современной медицины позволяют бороться с раком, сохраняя жизнь будущей матери и ее ребенка. Этой актуальной теме был посвящен доклад Юлии Владимировны Давыдовой – д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ.

Мощная доказательная база, собственный опыт, достигнутые результаты – вот те «три кита», благодаря которым выступление Юлии Владимировны стало одним из самых ярких событий конференции «Онкопатология и репродуктология – возможности и перспективы», которая состоялась 29 октября этого года в Киеве.

Публикуя основные тезисы ее доклада, мы уверены, что это те экспертные знания, которые необходимы каждому врачу акушеру-гинекологу

## РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБЛЕМЫ

Актуальность проблемы «рак и беременность» обусловлена повышением уровня онкологической заболеваемости в целом. Десять лет назад мы, преимущественно, сталкивались с раком щитовидной железы. Сегодня к нам поступают пациентки с самыми разными локализациями злокачественного процесса. На первом месте, в зависимости от возраста, по частоте выявления у беременных женщин стоит рак молочной железы, затем следуют все онкологические заболевания генитальной сферы, далее – рак шейки матки и новообразования гастроинтестинальной локализации (чаще всего – колоректальный рак), на одном из последних мест – меланома.

К сожалению, полноценных рекомендаций относительно ведения беременных женщин с онкопатологией не существует – причем, не только в нашей стране, но и во всем мире. На сегодняшний день разработаны лишь Рекомендации по сохранению фертильности при лечении онкозаболеваний (Американского и Европейского обществ клинических онкологов) и Рекомендации по ведению рака молочной железы при беременности от Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, США, Канада).

Медицинский и социальный аспекты остаются одними из самых важных в решении данной проблемы.

Если еще несколько десятилетий назад врачебный вердикт при установленном раке у будущей матери гласил одно: «немедленное прерывание беременности», то сегодня доказано, что прерывание в случае впервые выявленного рака не является выбором лечения.

Напротив, вызванные абортom гормональные изменения могут спровоцировать, в том числе, и ухудшение прогноза онкологического заболевания.

При современном подходе главной целью является контроль над заболеванием и пре-

дотвращение отдаленных метастазов, а также всесторонняя защита развивающегося плода. Реализация такого подхода возможна исключительно в мультидисциплинарной команде. И это не просто слова: в 2014 году силами двух отделений (оперативной гинекологии и отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии) в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины была создана такая команда. В нее вошли акушеры-гинекологи, неонатологи, хирурги со специализацией в онкологии и онкогинекологии, специалисты по химиотерапии, радиологи, анестезиологи-реаниматологи, психологи. В Устав института внесены направления «онкологическое акушерство» и «гинекология», получен сертификат.

## ЗАДАЧИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО АКУШЕРСТВА, ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

В ведении беременной пациентки с онкологическим диагнозом важно очертить круг проблем.

Онкологические:

- ✎ характер и срок проведения терапии;
- ✎ прогноз для матери;
- ✎ возможность сохранить фертильность;
- ✎ право матери на автономность решения.

Перинатальные:

- ✎ контроль состояния матери и плода в связи с наличием онкологического процесса;
- ✎ срок и характер родоразрешения;
- ✎ оценка жизнеспособности плода.

Также необходимо учитывать и минимизировать отдаленное влияние терапии на здоровье будущего ребенка.

## ХИМИОТЕРАПИЯ

До 12 недель применение химиотерапии может вызывать уродства плода и выкидыши, поэтому начало лечения следует отложить до 16 недели, когда заканчивается фаза быстрого роста органов и тканей плода. Отмечу, что результаты нескольких исследований показали, что



**Ю.В. ДАВЫДОВА**

д. мед. н., заведующая  
отделением акушерских проблем  
экстрагенитальной патологии  
Института педиатрии, акушерства  
и гинекологии НАМН Украины

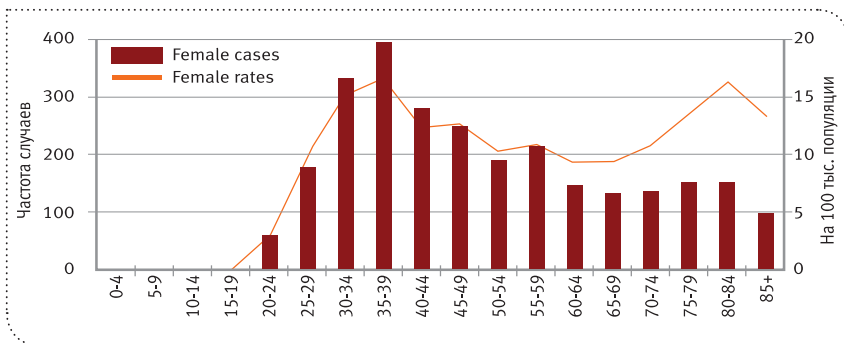


РИСУНОК 1.  
ЧИСЛО НОВИХ СЛУЧАЄВ  
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ І  
ВОЗРАСТНА ЧАСТОТА,  
УКРАЇНА, 2004 г.

проведення хіміотерапії во втором–третьем триместрах не приводит к задержке роста плода, врожденным уродствам и выкидышам.

Онкохирургическое вмешательство, которое необходимо при некоторых локализациях рака, прежде всего яичников, кишечника, поджелудочной железы, как правило, проводится в сроке 18–22 недели гестации. Предоперационная подготовка таких пациенток и техника проведения операции имеют свои особенности. До операции пациентки получают индометацин и микронизированный прогестерон при отсутствии противопоказаний. Доступ осуществляется путем нижнего–нижнесрединного разреза, с поворотом операционного стола влево на 15 градусов для предотвращения компрессии нижней полой вены. Токолиз в послеоперационном периоде проводится на протяжении 2–3 дней. Главное правило – минимальный контакт с маткой. Особое значение уделяется профилактике тромбоземболических осложнений.

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Согласно статистике, треть женщин с установленным диагнозом «рак шейки матки» (РШМ) находится в возрасте до 40 лет (рис. 1), и по нашим подсчетам – около 3% впервые выявленных случаев могут совпасть с беременностью.

Приведу характерный пример: одной нашей пациентке еще в 16 недель беременности был установлен диагноз «дисплазия шейки матки средней степени», в 23 недели – подозрение на рак шейки матки; после проведения биопсии диагноз подтвердился. В Институте педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины эта пациентка поступила в 30 недель беременности. По результатам обследований было решено провести профилактику респираторного дистресс-синдрома у плода, абдоминальное родоразрешение с последующей гистерэктомией и удалением лимфоузлов, начиная от бифуркации аорты. Вмешательство было проведено в 34 недели беременности; в одном из удаленных лимфоузлов были обнаружены изменения, характерные для метастазирования, – и это подтвердило правильность выбранной

хирургической тактики. Послеоперационный период прошел без осложнений, опухоль верифицирована, женщина получает терапию согласно стадии заболевания.

### РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) в 20% случаев диагностируется у женщин младше 40 лет, и 1–2% женщин оказываются беременны на момент постановки диагноза. Актуализации проблемы способствует отложенная по социальным причинам беременность, а также вспомогательные репродуктивные технологии у женщин старшего репродуктивного возраста.

**Хочу отметить, что, вопреки устоявшемуся мнению и акушеров-гинекологов, и онкологов, маммография при условии экранирования плода – приемлема для беременной с подозрением на РМЖ, однако более информативным методом обследования является МРТ.**

В случае подтверждения диагноза пациентке в обязательном порядке проводится рентгенография органов грудной клетки и УЗИ печени – для исключения метастазов в указанные органы. Бесконтрастная МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника необходима для исключения метастазов в кости.

Данные международных исследований говорят о том, что прерывание беременности у женщины, страдающей РМЖ, не является эффективной и адекватной мерой борьбы с заболеванием. **Из всех методов лечения РМЖ при беременности допустима исключительно химиотерапия.** Однако общая схема лечения CMF, включающая циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил из-за блокировки антифолатного цикла и повышения риска выкидышей и пороков развития плода при беременности абсолютно неприменима. Вместе с тем, допустима схема CAF, в которой метотрексат заменяют доксирубицином. Трастузумаб при беременности не применяется, а вот таксаны, несмотря на неизвестные отдаленные последствия, могут вводиться, при наличии метастазов в лимфоузлах, в схеме: циклофосфамид+доксориубин+таксаны. Отмечу, что в проспективном исследовании профессора клинической репродуктологии при Эдинбургском университете Richard Anderson (Великобритания, 2011) было показано, что лечение РМЖ во II и III триместрах беременности не оказывает негативного влияния на плод.

Родоразрешение проводится при достижении зрелости плода, по возможности – в период реконвалесценции после последнего курса химиотерапии для минимизации нейтропении

и риска инфицирования у матери и новорожденного. Если после родов запланировано продолжение химиотерапии, предпочтительным является родоразрешение через естественные родовые пути.

### ПРОБЛЕМА: СОХРАНЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Общеизвестно, что лечение онкологического заболевания вне беременности может приводить к развитию ранней недостаточности яичников. Для предотвращения последнего мы эффективно применяем экранирование тазовых органов, хирургическое перемещение яичников в безопасную область (как правило, это зона предплечья). В случае рака шейки матки мы применяем консервативные хирургические вмешательства с сохранением матки. А также учитываем известные риски развития недостаточности яичников в назначении химиотерапевтических препаратов.

Если женщина твердо намерена вынашивать плод, мы не имеем права отказываться от лечения угрозы прерывания беременности. Однако такая ситуация является задачей повышенной сложности для врача. Какими критериями руководствоваться при назначении?

**Конечно же, это препараты с максимальной эффективностью и минимальным спектром побочных эффектов для матери и плода.**

Здесь мы должны ориентироваться на строгие стандарты международной практики и экспертов в области бесплодия и сохранения беременности – на репродуктологов, специалистов, в протоколах которых вписаны максимально эффективные и безопасные препараты, так как каждая попытка в циклах вспомогательных репродуктивных технологий может стать последней и может не быть второго шанса сохранить желаемую беременность.

Последние данные международного опроса репродуктологов (408 клиник, 82 страны), опубликованного в 2014 году, четко демонстрируют выбор репродуктологов в отношении форм введения гестагенов и препаратов.

99% назначений приходится на прогестерон, из них **77% приходится на вагинальную форму прогестерона (где Утрожестан – самый назначаемый препарат)**, 5% – инъекционные формы (назначение которых сократилось с 13 до 5%), также отмечено сокращение назначений перорального дидрогестерона с 2% до 0,5% (!) (рис. 2).

После таких данных хочется уточнить: будут ли репродуктологи назначать неэффективные препараты для сохранения столь желаемой беременности? Любая процедура вспомогательных репродуктивных технологий – это деньги, которые считают страховые

компании и включают препараты в международные протоколы на основании их профиля эффективности и безопасности.

Неудивительно, что для решения наших «задач повышенной сложности» мы также стали использовать препарат, которому доверяют репродуктологи всего мира – Утрожестан для вагинального применения. Стартовая доза обычно составляет 400 мг, увеличение возможно до 600 мг/сутки, поддерживающая доза – 200 мг (100 мг × 2 или 200 мг дважды в сутки). В зависимости от дозировки достижимы разные цели применения прогестерона; кроме того, есть возможность преимущественности терапии на всех сроках беременности (прегравидарная подготовка, ранние и поздние сроки). Применение вагинальных форм прогестерона при короткой шейке матки имеет самый высокий уровень доказательности (200 мг на ночь) и приводит к снижению частоты ПР и неонатальной заболеваемости и смертности практически в 2 раза (Romero et al., 2012).

Хотелось бы отметить еще одну важную область применения прогестерона – **лечение эндотелиальной дисфункции**. При длительном бесплодии часто наблюдается дисбаланс в ангиогенезе, особенно при кардиологической и онкологической патологии. Именно поэтому вовремя примененный Утрожестан позволяет снизить частоту фетоплацентарной дисфункции и развитие задержки роста плода у беременных с отягощенной экстрагенитальной патологией (рис. 3).

При применении Утрожестана также **доказано уменьшение ретрохориальных гематом в 84% случаев, возможно применение его на фоне кровянистых выделений** (болевого синдром купируется на 3–4 день, кровянистые выделения уменьшаются на 2–3 день и прекращаются, как правило, к 5–6 дню).

В качестве примера приведем выдержки из отработанных нами алгоритмов перинатального менеджмента при диффузном токсическом зобе и раке щитовидной железы.



Из всех методов лечения РМЖ при беременности допустима исключительно химиотерапия



РИСУНОК 2. ДОЛЯ НАЗНАЧЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПРОГЕСТАГЕНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ И ПРОЛОНГАЦИИ БЕРЕМЕННОСТИ (2014 г., REPROD. ONLINE BIOMED, 5 КОНТИНЕНТОВ, 408 КЛИНИК, 82 СТРАНЫ)

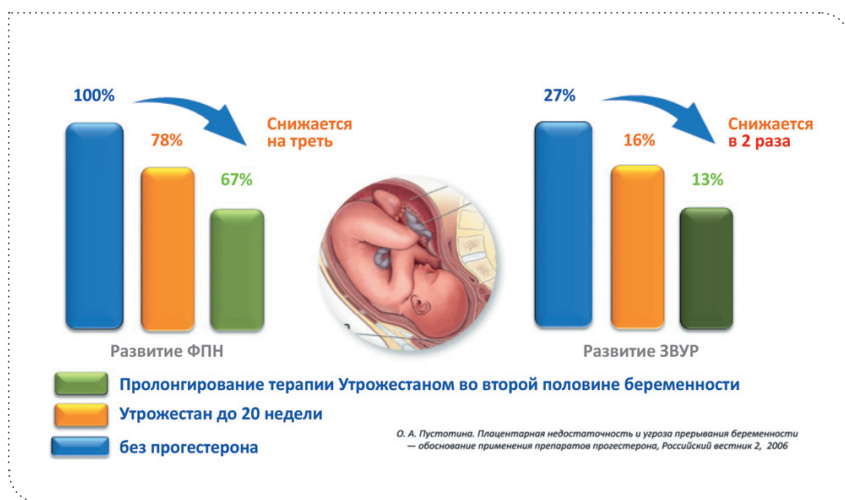


РИСУНОК 3. НАЗНАЧЕНИЕ УТРОЖЕСТАНА НА РАННИХ СРОКАХ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ НА БОЛЕЕ ПОЗДНИХ ЕЕ СРОКАХ

При наличии показаний к операции во время беременности хирургическое вмешательство проводится в сроке 18–20 недель. Предоперационная подготовка в обоих случаях включает применение 200 мг микронизированного прогестерона. Прием последнего продолжается и в послеоперационном периоде наряду с началом заместительной гормональной те-

рапии. Данная тактика позволила добиться пролонгирования беременности и срочных родов у 92% пациенток с диффузным токсическим зобом и почти 94% – с раком щитовидной железы.

### ВЫВОДЫ

Итак, для Утрожестана характерен высокий профиль безопасности для матери и ребенка. Нами отмечена его высокая эффективность в применении с разными целями, в том числе у одной из самых сложных групп пациенток – при беременности на фоне рака. Более того, я могу утверждать, что за все годы работы не было отмечено ни одного случая неблагоприятного влияния на плод.

Подводя итог, стоит отметить, что женщины, на долю которых выпало тяжелое жизненное испытание – беременность и рак, – часто бывают готовы на все, чтобы выносить и родить родного ребенка. Современные врачи имеют знания, лечебно-диагностические возможности и лекарственные препараты, которые позволяют оказывать помощь этим мужественным пациенткам.

### ОНКОПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ОПЫТ, ВОЗМОЖНОСТИ

**Ю.В. Давыдова**, д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

29 октября этого года в Киеве состоялась конференция «Онкопатология и репродуктология – возможности и перспективы». Представленный в данной статье доклад Ю.В. Давыдовой был посвящен теме борьбы с раком и сохранения при этом беременности.

Главной целью лечения диагностированного рака у беременной является контроль над заболеванием и предотвращение отдаленных метастазов, а также всесторонняя защита развивающегося плода.

При этом если женщина намерена вынашивать плод, следует проводить лечение угрозы прерывания беременности препаратами с максимальной эффективностью и минимальным спектром побочных эффектов для матери и плода. Среди таких лекарственных средств наиболее часто используется прогестерон в вагинальной форме (препарат Утрожестан).

**Ключевые слова:** онкопатология, беременность, прогестерон, Утрожестан.

### ОНКОПАТОЛОГІЯ І ВАГІТНІСТЬ: ДОКАЗИ, ДОСВІД, МОЖЛИВОСТІ

**Ю.В. Давидова**, д. мед. н., зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

29 жовтня цього року в Києві відбулася конференція «Онкопатологія та репродуктологія – можливості та перспективи». Представлена у цій статті доповідь Ю.В. Давидової була присвячена темі боротьби з раком і збереження при цьому вагітності.

Головною метою лікування діагностованого раку у вагітної є контроль над захворюванням і запобігання віддалених метастазів, а також всебічний захист плода, що розвивається.

При цьому якщо жінка має намір виношувати плід, необхідно проводити лікування загрози переривання вагітності препаратами з максимальною ефективністю і мінімальним спектром побічних ефектів для матері та плода. Серед таких лікарських засобів найчастіше використовується прогестерон у вагінальній формі (препарат Утрожестан).

**Ключові слова:** онкопатологія, вагітність, прогестерон, Утрожестан.

### CANCER PATHOLOGY AND PREGNANCY: EVIDENCE, EXPERIENCE, CAPABILITIES

**Y.V. Davydova**, MD, head of the Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

October 29th of this year the conference «Oncopathology and Reproduction – Opportunities and Prospects» took place in Kiev. Y.V. Davydova report that is presented in this paper was devoted to the fight against cancer and save pregnancy at the same time.

The main goal of treatment of diagnosed cancer in pregnancy is a disease control and prevention of distant metastasis, as well as full protection of the developing fetus.

In this case, if a woman is going to save her pregnancy it should treat threatening miscarriage by drugs with maximum efficiency and minimum range of side effects for the mother and the fetus. The vaginal form of progesterone (preparation Utrozhestan) is the most commonly used among such drugs.

**Keywords:** oncopathology, pregnancy, progesterone, Utrozhestan.