

# Акушерские риски химиотерапии во время беременности

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>✉</sup>katyanikitina@mail.ru

В течение первых 4 нед гестации эмбрион не дифференцирован и воздействие химиопрепаратов происходит по принципу «все или ничего». Наиболее уязвимым для химиотерапии является период с 5 по 10-ю недели беременности, применение 1 цитостатика повышает риск развития пороков у плода до 10%, а нескольких – до 25%. Назначение терапии после 12 нед не ассоциировано с риском пороков развития, но приводит к задержке роста плода и панцитопении у новорожденных в 30%. Вероятность метастатического поражения плаценты и плода крайне низка и описана преимущественно для гематогенных опухолей. Курс лечения должен быть закончен за 3 нед до родов.

**Ключевые слова:** беременность, рак, химиотерапия, пороки развития, тератогенное действие, эмбриотоксичность, метастазы, задержка роста плода.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Акушерские риски химиотерапии во время беременности. Гинекология. 2018; 20 (6): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180064

## Review

## Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

<sup>✉</sup>katyanikitina@mail.ru

### Abstract

During the first 4 weeks of gestation, the embryo is not yet differentiated and exposure to chemotherapy occurs the all-or-nothing principle. Most vulnerable to chemotherapy is the period from 5 to 10 weeks of pregnancy, the use of 1 cytostatic increases the risk of malformations in the hearth up to 10%, and a few – up to 25%. Prescription of therapy after 12 weeks is not associated with the risk of malformations. Development, but leads to delayed growth of the fetus and pancytopenia in newborns in 30%. Probability of a metastatic lesion the placenta and fetus is extremely low and is described primarily for hematogenous tumors. The course of treatment must be completed in 3 weeks. Before giving birth.

**Key words:** pregnancy, cancer, chemotherapy, defects developmental, teratogenic effect, embryotoxicity, metastases, delay fetal growth.

**For citation:** Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy. Gynecology. 2018; 20 (6): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180064

Злокачественные новообразования, диагностированные во время или в течение 1 года после окончания гестации, называются ассоциированными с беременностью. Их суммарная частота составляет 17–38 случаев на 100 тыс. родов. Чаще других встречаются рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки и щитовидной железы, лимфома Ходжкина, меланома и лейкоз [1]. За последнее десятилетие зафиксирована устойчивая тенденция роста частоты онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. Одной из очевидных ее причин является увеличение среднего возраста пациенток, желающих реализовать свои репродуктивные планы [1, 2]. В большинстве случаев при своевременном лечении прогноз не ухудшается, а отсроченное начало терапии значительно снижает показатели 5-летней выживаемости [1–3].

Методами терапии злокачественных новообразований являются хирургический, лекарственный (химиотерапия, таргетная терапия) и лучевой. Хирургическое лечение безопасно во всех сроках беременности и не повышает риска развития перинатальных осложнений. Химиотерапия имеет ряд ограничений. Все цитостатические препараты проникают через плаценту и могут оказывать эмбриотоксический и тератогенный эффекты. Наиболее уязвимым является период с 5 по 10-ю неделю беременности. Применение в данный промежуток времени 1 цитостатика повышает риск развития пороков у плода до 10%, при комбинации препаратов риск увеличивается до 25%. Назначение терапии после 12 нед не ассоциировано с риском пороков развития, однако повышает вероятность задержки роста плода и панцитопении у новорожденных (30%) [4].

В течение первых 4 нед гестации (первые 2 нед от зачатия) эмбрион не дифференцирован. Воздействие химиопрепаратов в этот период происходит по принципу «все или ничего», то есть либо произойдет прерывание беременности, либо ее дальнейшее течение не будет отличаться от физиологического [1].

Органогенез продолжается с 5 по 10-ю неделю. Введение в этот период антиметаболитов (флуороурацил, метотрексат) и алкилирующих агентов (бисульфат, хлорамбуцил, циклофосфамид) приводит к грубым порокам развития плода в 16, 8 и 6% в I, II и III триместрах соответственно, а риск развития акушерских осложнений составляет 33, 27 и 25% соответственно. При исключении из схемы терапии антагонистов фолиевой кислоты – частота пороков развития снижается до 6%. Проведение радиотерапии повышает риск развития пороков лицевого черепа, но только при превышении дозы в 100 мГр [5].

В течение II и III триместров процессы органогенеза завершены, но продолжается формирование органов зрения, половой и центральной нервной систем. В связи с этим проведение химиотерапии не сопровождается формированием врожденных пороков. Головной мозг у плода развивается на протяжении всего периода гестации, поэтому цитостатики теоретически могут влиять на процессы нейrogenеза. Задержка роста плода, преждевременные роды, анте- и интранатальная гибель и подавление гематопоетических клеток наблюдается на фоне химио- и лучевой терапии. Постнатально у детей могут развиваться нарушения функций нервной системы, бесплодие и опухолевые заболевания [5, 6].

Проведение химиотерапии непосредственно перед родами не рекомендовано, так как приводит к супрессии костного мозга и значительно повышает вероятность развития сепсиса, тяжелой анемии, кровотечения и постнатальной смерти плода. Внутривенная химиотерапия не так опасна, так как плацента адсорбирует на своей поверхности и выводит большее количество лекарств, чем печень и почки ребенка постнатально [5].

Является общепринятым, что назначение химиотерапии во II и III триместрах допустимо и проводится по стандартным методикам, не отличающимся от таковых вне беременности. Дозы препаратов рассчитываются исходя из

Химиопрепарат	Изоформы цитохрома P450	Эффект
Циклофосфамид	CYP2B6, CYP3A4	Активация
Изофламид	CYP2B6, CYP3A4	Активация
Доксорубин	CYP3A4	Инактивация
Доцетаксел	CYP3A4	Инактивация
Паклитаксел	CYP2C8, CYP3A4	Инактивация
Этопозид	CYP3A4	Инактивация
Эрлотиниб	CYP1A2, CYP3A4	Инактивация
Гефитиниб	CYP3A4	Инактивация
Винорелбин	CYP3A4	Инактивация
<i>Поддерживающая терапия</i>		
Кодеин	CYP1A2	Инактивация
Морфин	–	Активация (?)
Парацетамол	–	Активация (?)
Метоклопрамид	CYP2D6	–
Ондансетрон	CYP1A1, 1A2, CYP2D6	Активация (?)

Химиопрепарат	Несвязанная с белками фракция, %	Связывающий белок
Блеомин	Более 99	Плазма
Карбоплатин	1	Альбумин
Цисплатин	Менее 5	Альбумин, трансферрин, $\gamma$ -глобулин
Циклофосфамид	87	Плазма
Доцетаксел	Менее 2	Альбумин, оросомукоид, ЛПВП
Доксорубин	15–25	Альбумин
Этопозид	4	Альбумин
5-флуороурацил	Более 95	Альбумин, $\alpha$ -, $\beta$ - и $\gamma$ -глобулины
Ифосфамид	45	Плазма
Иринотекан (СРТ-11)	65	Альбумин
Метотрексат	54	Альбумин
Оксалиплатин	13-21	Альбумин, $\gamma$ -глобулин
Паклитаксел	2-8	Альбумин, оросомукоид, ЛПВП
SN38 (активный метаболит СРТ-11)	2	Альбумин, оросомукоид
Тамоксифен	Менее 2	Альбумин, $\beta$ -глобулин
Топотекан	79	Альбумин
Винорелбин	12	Оросомукоид
Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности		

площади тела пациентки и не должны достигать токсических. При расчете доз необходимо учитывать изменения фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, происходящих во время беременности [5, 6].

Увеличение объема циркулирующей крови, скорости клубочковой фильтрации и печеночного клиренса во время беременности может снижать эффективную концентрацию лекарства в крови [7].

Скорость клубочковой фильтрации возрастает примерно на 45% в начале гестации и достигает 150% к III триместру, что требует пересчета эффективной дозы препарата. Увеличение объема циркулирующей крови и снижение концентрации альбумина в плазме способствуют росту печеночно-почечного клиренса лекарственных средств. Кроме того, в организме появляется третье пространство – амниотическая жидкость, способствующая перераспределению лекарств и снижению их концентрации в крови. Энтеральное введение лекарств нежелательно, так как их всасываемость замедлена в связи со снижением перистальтики желудочно-кишечного тракта [8, 9].

Изоформы цитохрома P450	Подтипы изоформ цитохрома P450	I триместр	Доношенный срок
CYP1	CYP1A1	+1, 2, 3	+1, 2, 3
	CYP1A2	+1	-1, 2
	CYP2B1	+1	+1
CYP2	2A6	-1	-1
	2A7	-1	-1
	2A13	-1	-1
	2B6	-1	-1
	2B7	-1	-1
	2C	+1	-1
	2D6	? (+1, -3)	-1, 3
	2E1	? (+1, 2, $\pm$ 3)	? (+1, $\pm$ 2, 3)
	2F1	+1	+1
CYP3	3A3	?	? (+1, -2)
	3A4	+1, 2	? (+1, $\pm$ 2, -3)
	3A5	+1, 2	? (+1, $\pm$ 2)
	3A6	+1, 2	? (+1, -2)
	3A7	+1, 2	? ( $\pm$ 1, 2)
CYP4	4B1	+1	+1, 2

Примечание. 1 – экспрессия мРНК, 2 – экспрессия белков, 3 – активность ферментов: «+» – определяется; «-» – не определяется; «?» – неизвестно или противоречивый результат.

В норме метаболизм ксенобиотиков происходит в печени в две фазы. Большинство ферментов, необходимых для их расщепления, участвует в I фазе: цитохром P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6), алкогольдегидрогеназа. Глюкуро-нитрансфераза, сульфотрансфераза и глутатион-S-трансфераза реализуют II фазу. Активность изоформы цитохрома P450 (CYP3A4) в III триместре возрастает на 50–100%, что ускоряет процесс инактивации лекарств и приводит к снижению их концентрации в системном кровотоке. Активность CYP1A2 во время беременности снижается, и концентрация лекарств, в нейтрализации которых принимает участие данный фермент, будет выше ожидаемой. В табл. 1 представлены противоопухолевые препараты и ферменты печени, принимающие участие в их расщеплении [10, 11].

Развитие токсических эффектов определяется количеством препарата, не связанного с белками плазмы. На фоне беременности снижается уровень альбумина (на 13% к 32-й неделе), что приводит к увеличению количества свободного препарата и риска его токсического воздействия на плод. Альбумин не является единственным белком, с которым связываются лекарства,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулины также играют в этом значительную роль. В табл. 2 представлены белки плазмы, связывающие химиопрепараты [12, 13].

Плацента выступает в качестве биологического барьера, а также может влиять на метаболизм лекарственных средств за счет имеющихся в ее структуре ферментов (табл. 3). Все химиопрепараты проникают через плаценту путем пассивной диффузии, активного транспорта или облегченной диффузии. Скорость проникновения определяется молекулярной массой, липофильностью и связью с белками-переносчиками. Вещества с низкой молекулярной массой, высокой липофильностью, неионизирующиеся при физиологических показателях pH и слабо связанные с белками плазмы, легче проникают через плаценту. Кроме того, на плаценте экспрессируются белки, способные связывать ксенобиотики и препятствовать их проникновению к плоду. Примером служит Р-гликопротеин (P-gp, MDR1, ABCB1) и белок резистентности РМЖ (BCRP, ABCG2), которые локализируются на материнской поверхности плаценты и блокируют проникновение к плоду паклитаксела [14–17].

Клинических работ, посвященных изучению концентрации химиопрепаратов в плодном кровотоке крайне мало. M.D'Incalci и соавт. опубликовали результаты исследования пациентки с лимфомой Ходжкина. На фоне терапии цикло-

Таблица 4. Акушерская тактика при ведении беременных с онкопатологией	
Период наблюдения	Акушерская тактика
Беременность	Максимально допустимая доза лучевой нагрузки для плода – 50–100 мГр
	Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности
	Таргетная терапия противопоказана
	Прерывание беременности должно быть обсуждено при диагностике заболевания до 20-й недели беременности и в случае неблагоприятного прогноза для матери
	Учитывать повышенный риск ассоциированных с возрастом осложнений беременности (преэклампсия, гипертензия, гестационный сахарный диабет)
	Метастатическое поражение органов плода возможно
	На фоне химиотерапии у беременных повышен риск развития инфекционных осложнений, анемии и кровотечения. Плановое родоразрешение на фоне химиотерапии недопустимо
Роды	Цель – роды после 37 нед
	Придерживаться 3-недельного интервала между окончанием курса химиотерапии и родами
	Предпочтительны влагалищные роды
	Плацента должна быть исследована на наличие метастазов
Послеродовый период	Назначение низкомолекулярного гепарина
	Рекомендации по грудному вскармливанию индивидуальны

фосфамидом (400 мг/м<sup>2</sup>) в сроке 34 нед ей был выполнен амниоцентез через 1 ч после внутривенного введения препарата. Концентрация циклофосфамида в амниотической жидкости составила 25% от его уровня в материнской плазме [16].

На фоне инфузии цисплатина его концентрация в амниотической жидкости достигает 13% от плазменной, что доказывает минимальный риск применения данного препарата во время беременности. Карбоплатин также проникает трансплацентарно, его концентрация в крови и амниотической жидкости у плода составляет от 2,2 до 23,7% от таковой в материнском кровотоке и не оказывает токсического эффекта. Доксорубин, проникая трансплацентарно, накапливается в легких, печени и почках плода и отсутствует в тканях кишечника, амниотической жидкости и головном мозге. Пегилированный доксорубин не проникает через плаценту, а липосомальный – проникает в концентрации до 12% от материнской. Трансплацентарный переход паклитаксела незначителен и составляет около 5% от дозы, введенной матери [17, 18].

Для исключения вероятности рождения ребенка с супрессией гемопоэтических клеток, последний курс химиотерапии завершают за 3 нед до родов [1].

В настоящее время недостаточно публикаций и наблюдений за детьми, рожденными после внутриутробной химиотерапии, однако определенно известно об отсутствии рисков формирования врожденных пороков при лечении, проводимом со II триместра [1].

Таргетная терапия во время беременности не проводится в связи с высоким риском осложнений для плода и недостаточным количеством наблюдений. Использование селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов не рекомендовано, так как ассоциировано с развитием кровотечения, пороков лицевого черепа и половых органов, а также высоким риском антенатальной гибели плода [16].

Моноклональные антитела представляют собой крупные молекулы, проникающие через плаценту только путем активного транспорта. Их использование опасно, так как приводит к развитию маловодия, поражению дыхательной и мочевыделительной систем (трастузумаб) и блокировке В-клеточной активности (ритуксимаб) [1, 16].

Молекулы малого размера, такие как ингибиторы тирозинкиназы, могут проникать трансплацентарно без препятствий и приводить к формированию грубых пороков развития.

После хирургического лечения рака яичников химиотерапия может проводиться со II триместра. Она целесообразна для пациенток с IA/IB стадией болезни, grade 2/3 и для IC или II стадий (любой гистологический тип), а также для серозной и светлоклеточной карциномы (стадия IA, IB, IC), при III и IV стадиях. Как и вне беременности, назначаются препараты платины с таксанами или без. Комбинированная терапия является более эффективной. Во время беременности предпочтителен карбоплатин + цисплатин в связи с лучшей переносимостью и меньшим риском разви-

тия неблагоприятных отдаленных последствий (нефро- и нейротоксичность). Из таксанов предпочтителен паклитаксел + доцетаксел в связи с меньшим угнетением костного мозга. Применение цисплатина ассоциировано с задержкой развития плода, преждевременными родами, маловодием, многоводием, вентрикуломегалией и микрофтальмией у плода [2, 4, 16, 18].

При РМЖ наиболее частым режимом химиотерапии является сочетание доксорубина с циклофосфамидом или 5-фторурацила с доксорубицином и циклофосфамидом. Данное лечение во II триместре не ассоциировано с ухудшением перинатальных исходов, но на фоне терапии антирадикалами у плода может развиваться кардиомиопатия [3].

Применение таксанов во время беременности изучено недостаточно. Опубликованы результаты терапии РМЖ у 40 пациенток с применением таксанов (паклитаксел – 21 случай, доцетаксел – 16, оба препарата – 3 случая), и ни в одном из них не было зафиксировано токсичного эффекта для плода [17].

Назначение трастузумаба во время беременности противопоказано, так как приводит к маловодию, гипоплазии легких, скелетным аномалиям и антенатальной гибели плода [16, 17].

Использование лапатиниба [пероральный ингибитор erbB-1/2 тирозинкиназы, эффективен при HER2/neu (erbB-2)] у беременных мало изучено. Опубликованы единичные случаи использования препарата, недостаточные для решения вопроса о его безопасности для плода [17].

Проведение терапии требует учета не только рисков от использования химиопрепаратов. С целью купирования ряда побочных эффектов основной терапии параллельно назначаются антианемические, обезболивающие и кортикостероидные средства. Их выбор должен осуществляться с учетом потенциального риска для плода. Например, назначение кортикостероидов может привести к развитию церебрального паралича. Метилпреднизолон и гидрокортизон в значительном количестве метаболизируются в плаценте и в связи с этим предпочтительны для использования (за исключением ситуаций, когда кортикостероиды назначаются для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода) [1].

Противорвотные средства (прометазин, селективные блокаторы серотонина, антагонисты нейрокинаина 1 и дроперидол) в сочетании с дифенгидраминам или дексаметазоном используются для купирования выраженной тошноты и рвоты. Длительное применение дексаметазона не рекомендовано в связи с риском для матери и плода [1].

## Ведение беременности

В большинстве случаев на фоне химиотерапии проводится рутинное наблюдение, аналогичное таковому при физиологическом течении беременности. До начала лечения необходимо провести тщательное ультразвуковое ис-

следование (УЗИ) для исключения предсуществующих пороков развития плода с последующим повторением УЗИ и доплерометрии ежемесячно [1, 7].

Срок родоразрешения должен быть максимально приближен к доношенному, но в среднем составляет 35–37 нед. Предпочтительны роды через естественные родовые пути, так как после них восстановление пациентки происходит быстрее и курс послеродовой химиотерапии может быть начат раньше. К сожалению, большинство женщин родоразрешаются путем кесарева сечения без наличия на то абсолютных показаний. Оперативное родоразрешение предпочтительно при наличии метастазов в трубчатые кости (риск переломов), центральную нервную систему (противопоказаны потуги), при раке шейки матки и вульвы [7, 16].

После родов химиотерапия может быть начата через 7 дней. Послеродовой период и онкологическое заболевание являются самостоятельными факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений, в связи с чем в течение всего периода нахождения в стационаре проводится терапия низкомолекулярными гепаринами (табл. 4) [1].

Злокачественные новообразования плода и плаценты являются редкими осложнениями беременности. Пренатальная диагностика их возможна, но крайне затруднена в связи с неспецифичностью ультразвуковых признаков. Магнитно-резонансная томография должна быть использована во всех случаях, когда метастатическое поражение не может быть исключено [18].

После первого описания метастатического поражения плаценты в 1866 г. было опубликовано только 100 случаев. Наиболее часто оно возникает при меланоме, лейкозе, лимфоме, раке легких и РМЖ. Метастатическое поражение плода еще более редкое состояние, которое было описано только в 17 случаях [18, 19].

Наиболее часто поражение плаценты развивается при гематогенном распространении опухоли [20–23]. Макроскопически оно представлено ограниченной массой, локализованной на материнской части плаценты и напоминающей инфаркт. При световой и электронной микроскопии выявлены специфические изменения структуры плаценты при ее поражении метастазами. К ним относятся фибриноидные отложения в синцитиотрофобласте, избыток синцитиальных узелков и аутофагосом, дилатация синцитиального эндоплазматического ретикулума, большое количество цитотрофобластных клеток, утолщение трофобластической базальной мембраны и фагоцитоз ядродержащих (опухолевых) клеток. Предполагается, что фагоцитоз опухолевых клеток синцитиотрофобластом может играть определенную протекторную роль в предотвращении трансплацентарного распространения метастазов [21, 24–26].

В одном из опубликованных обзоров были приведены данные о 87 случаях метастатических новообразований плаценты, 72 из них были локализованы только в плаценте, 10 – только в тканях плода [27]. В 27 случаях беременная страдала меланомой, в 15 – РМЖ, в 15 – лейкозией/лимфомой и в 10 – раком легких. Вовлечение плода было наиболее распространено при метастатической меланоме (6 из 27), 5 из 6 младенцев умерли от той же болезни вскоре после рождения. Описаны также случаи первичного метастазирования в плаценту при лимфоме, раке кишечника и РМЖ [27].

При вовлечении плаценты риск метастазирования в ткани плода составляет 22%. Новорожденные, в плацентах которых были выявлены опухолевые очаги, относятся к группе высокого риска и подлежат тщательному постнатальному мониторингу [27]. Кроме того, первичные злокачественные новообразования плода (нейробластома), могут также поражать плаценту [28, 29].

Подтверждение метастатического поражения плаценты не является показанием для досрочного родоразрешения. Выжидательная терапия почти всегда оправдана, за исключением

случаев быстрого увеличения размеров метастазов, появления фетальных поражений и неиммунной водянки плода. Роды должны проводиться в специализированном центре совместно с детскими хирургами и онкологами [28, 30].

#### Литература/References

1. Halem A, Azim Jr. *Managing cancer during pregnancy*. Springer, 2016; p. 191.
2. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. *Breast cancer and pregnancy*. *Ann Oncol* 2005; 16 (12): 1855–60.
3. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W. *The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women before 35 years*. *Cancer* 2009; 115 (6): 1174–84.
4. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S. *Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting*. *Eur J Cancer* 2010; 46 (18): 3158–68.
5. Mir O, Berveiller P. *Increased evidence for use of chemotherapy in pregnancy*. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 852–4.
6. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G et al. *Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study*. *Lancet Oncol* 2012; 13 (9): 887–96.
7. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dabl Steffensen K. *Gynecologic cancers in pregnancy: guideline of a Second International Consensus Meeting*. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (3): 394–03.
8. Mir O, Berveiller P, Pons G. *Trastuzumab – mechanism of action and use*. *N Engl J Med* 2007; 357 (16): 1664–5.
9. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B. *Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients*. *JAMA Oncol* 2015; 1 (8): 1145–53.
10. Anderson GD. *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach*. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989–1008.
11. Scripture CD, Sparreboom A, Figg WD. *Modulation of cytochrome P450 activity: implications for cancer therapy*. *Lancet Oncol* 2005; 6 (10): 780–9.
12. Krauer B, Dayer P, Ammer R. *Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: an analysis of fetal-maternal pairs*. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91 (9): 875–81.
13. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. *Drug transfer and metabolism by the human placenta*. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (8): 487–514.
14. Pacifici GM, Nottoli R. *Placenta transfer of drugs administered to the mother*. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (3): 235–69.
15. Nekbayeva IA, Nanovskaya TN, Hankins GD, Ahmed MS. *Role of human placental efflux transporter P-glycoprotein in the transfer of buprenorphine, levo-alpha-acetylmeperidine, and paclitaxel*. *Am J Perinatol* 2006; 23 (7): 423–30.
16. D'Incalci M, Sessa C, Colombo N et al. *Transplacental passage of cyclophosphamide*. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (8): 1681–2.
17. Van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S. *Optimizing anticancer drug treatment in pregnancy cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel*. *Ann Oncol* 2014; 25 (10): 2059–65.
18. Eltorkey M, Khare VK, Osborne P, Shanklin DR. *Placental metastasis from maternal carcinoma. A report of three cases*. *J Reprod Med* 1995; 40 (5): 399.
19. Baergen RN, Johnson D, Moore T, Benirschke K. *Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature*. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121 (5): 508.
20. Wang T, Hamann W, Hartge R. *Structural aspects of a placenta from a case of maternal acute lymphatic leukaemia*. *Placenta* 1983; 4 (2): 185.
21. Russell P, Laverty CR. *Malignant melanoma metastases in the placenta: a case report*. *Pathology* 1977; 9 (3): 251.
22. Sokol RJ, Hutchison P, Cowan D, Reed GB. *Amelanotic melanoma metastatic to the placenta*. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124 (4): 431.
23. Poitner JF, Schoeneman M. *Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus*. *Cancer* 1970; 25 (2): 380.
24. Tsukamoto N, Kasbimura Y, Sano M et al. *Choriocarcinoma occurring within the normal placenta with breast metastasis*. *Gynecol Oncol* 1981; 11 (3): 348.
25. *Choriocarcinoma of the placenta*. By the OSMa Committee on Maternal Health. *Ohio State Med J* 1975; 71 (3): 144.
26. Alexander A, Samlowski WE, Grossman D et al. *Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant*. *J Clin Oncol* 2003; 21 (11): 2179.
27. Altman JF, Lowe L, Redman B et al. *Placental metastasis of maternal melanoma*. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (6): 1150.
28. Pavlidis N. *Lung cancer during pregnancy: an emerging issue*. *Lung Cancer* 2008; 59 (3): 279.
29. Sebire NJ, Jauniaux E. *Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33 (2): 235.
30. Sotelo-Avila C, Grabam M, Hanby DE, Rudolph AJ. *Nevus cell aggregates in the placenta. A histochemical and electron microscopic study*. *Am J Clin Pathol* 1988; 89 (3): 395.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyanikitina@mail.ru