

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Ахапкина Елена Сергеевна

**Комплексная оценка влияния онкологического заболевания
и химиотерапии матерей во время беременности
на состояние здоровья детей**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Макиева Мзия Ильинична

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХИМИОТЕРАПИИ МАТЕРЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Особенности беременности, ассоциированной с онкологическим заболеванием.....	13
1.2. Влияние онкологического заболевания матери на развитие плода и состояние здоровья новорождённого	17
1.3. Влияние химиотерапии во время беременности на развитие плода и ребенка.....	20
1.4. Новые вопросы о влиянии онкологического заболевания матери и химиотерапии во время беременности	25
1.5. Особенности вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности и после родов	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Материалы исследования	37
2.2. Методы исследования	47
2.3. Статистические методы исследования.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Течение неонатального периода детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности с учетом изменившейся тактики ведения беременности	53
3.2. Вскармливание детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности	68
3.3. Особенности результатов обследования на наследственные болезни у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.....	76

3.4. Результаты полноэкзомного секвенирования у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности	81
3.5. Система консультирования семей и наблюдения за детьми, рождённым у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	104
ПРИЛОЖЕНИЕ А	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным современных научных обзоров рак диагностируют у 1 из 1000 – 2000 беременных женщин в зависимости от нозологии злокачественного образования. Наиболее распространенными нозологиями, выявляемыми во время беременности, являются рак молочной железы, рак шейки матки и онкогематологические заболевания. Частота случаев продолжает расти в связи с увеличением возраста реализации репродуктивного потенциала женщины. Количество детей, ежегодно рождающихся в результате беременности, сочетанной с онкологическим заболеванием и химиотерапевтическим лечением, увеличилось в 2 раза за последние 10 лет [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Вопрос влияния онкологического заболевания и химиотерапии матери во время беременности на состояние здоровья новорождённого является мультидисциплинарным и должен решаться совместно онкологом, акушером-гинекологом и неонатологом. В терапии рака у беременных женщин решающее значение имеет индивидуальный подход, при котором учитываются особенности гистологии опухоли, локализация и стадия заболевания, возраст, состояние здоровья матери, гестационный возраст плода [2]. Накопленный к настоящему времени клинический и научный опыт дает возможность оптимизировать протоколы ведения беременности у данной категории женщин, позволяющие не откладывать лечение матери и одновременно исключаящие прерывание беременности или ятрогенные преждевременные роды. Конечной целью лечения является улучшение онкологических, акушерских и неонатальных исходов с тщательным соблюдением баланса рисков и преимуществ противоопухолевого лечения.

Степень разработанности темы исследования

Согласно научным исследованиям, у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, не было выявлено грубых аномалий развития, поражений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Ведущими причинами патологических состояний, вероятно, являлись недоношенность и морфофункциональная незрелость новорождённых, обусловленные преждевременным родоразрешением [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]. При этом в литературе нет данных о возможном влиянии онкологического заболевания и химиотерапии матери на молекулярные и эпигенетические изменения в организме плода и ребенка.

Опубликованные результаты исследования на животной модели показали, что, в результате рака, ассоциированного с беременностью, изменяется метаболический профиль как плаценты, так и сыворотки крови плода [18]. Также считается, что для доказательства полной безопасности воздействия химиотерапии на плод, потребуется гораздо больше данных о перфузии *ex vivo* и клинических данных об отдаленных мутагенных эффектах цитотоксических препаратов [19].

Отдельный научный интерес представляет вопрос предрасположенности к онкологическим заболеваниям пациентов, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, так как возникновение некоторых видов онкологических заболеваний обусловлено наследуемыми мутациями [20, 21, 22, 23]. Злокачественные новообразования, связанные с патогенными вариантами в онкогенах, с большей вероятностью возникают в более молодом возрасте и характеризуются более агрессивным течением. Носители мутации в онкогенах показывают худший прогноз с точки зрения рецидива и выживаемости по сравнению с людьми без соответствующей мутации [24, 25].

Все вышеизложенное определило цель и задачи нашего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Изучить особенности течения неонатального периода и на основании полученных данных оптимизировать тактику ведения детей, родившихся у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности.

Задачи исследования:

1. Оценить в неонатальном периоде клинико-лабораторные данные у детей матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями с учетом изменившейся тактики ведения беременности.

2. Изучить факторы, препятствующие грудному вскармливанию новорождённых у матерей с злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.

3. Оценить результаты неонатального и расширенного неонатального скринингов у детей, рождённых у матерей со злокачественными заболеваниями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.

4. Оценить результаты полноэкзомного секвенирования детей, рождённых у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки и онкогематологическими заболеваниями во время беременности.

5. На основании полученных данных предложить алгоритм медицинского наблюдения за детьми, рождёнными у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, и консультирования их семей.

Научная новизна

С учетом изменившейся акушерской тактики ведения беременности у матерей с онкологическими заболеваниями, впервые была проведена комплексная оценка клинико-лабораторных данных и особенностей вскармливания их детей в неонатальном периоде. Проанализированы результаты неонатального и расширенного неонатального скринингов на врождённые генетические заболевания у детей, рождённых у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями во время беременности. При исследовании молярной концентрации с помощью методов тандемной масс-спектрометрии аминокислот, Сукцинилацетона, ацилкарнитинов в образцах сухих капель крови выявлены особенности метаболического спектра новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями. Впервые оценены результаты полноэкзомного секвенирования с поиском патогенных вариантов у детей, рождённых у матерей со злокачественными заболеваниями молочной железы, шейки матки и онкогематологическими заболеваниями во время беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обновлены научно-практические данные о течении неонатального периода, клинико-лабораторных данных у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. Проведенное исследование продемонстрировало значимость для здоровья и развития ребенка в неонатальном периоде тактики ведения беременности с применением химиотерапевтического лечения и максимально возможным пролонгированием до доношенных сроков.

Изучены факторы, препятствующие грудному вскармливанию новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями. Проведена работа с медицинскими специалистами, изменены подходы и уточнены рекомендации по вскармливанию детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время

беременности. В результате проведенной работы повышен процент сохранения лактации у матерей и вскармливания грудным молоком у данной когорты детей.

У детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, по результатам расширенного неонатального скрининга выявлены особенности метаболического профиля крови в раннем неонатальном периоде. По результатам проведенного полноэкзомного секвенирования обнаружены патогенные варианты в онкогенах у значимо большего процента детей (16%), рождённых у матерей с раком молочной железы, по сравнению с популяционной группой.

С учетом найденных молекулярно-генетических особенностей по результатам исследования разработан алгоритм медицинского наблюдения за детьми данной когорты в неонатальном периоде и рекомендована система консультирования их семей. Предложен шаблон карты индивидуального наблюдения для создания регистра пациентов, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Объектами исследования являлись новорождённые дети у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями). При проведении исследования были использованы следующие методы: клинико-anamnestические, лабораторные (клинический анализ крови, неонатальный и расширенный неонатальный скрининг), инструментальные (аудиологический скрининг, ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости, эхокардиография), специальные (секвенирование полного экзона), а также метод анкетирования. Обработка полученных результатов осуществлялась с применением методов математической статистики. По результатам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью программного обеспечения MedCalc statistical software – version 23.0.2.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменение акушерской тактики, заключающееся в пролонгировании беременности с применением химиотерапии и завершением лечения за 3 недели до родоразрешения у матерей с онкологическими заболеваниями, положительно влияет на перинатальные исходы. Основные клинико-лабораторные показатели здоровья детей в неонатальном периоде, рождённых у данной когорты матерей, сопоставимы с показателями детей, рождённых у матерей без онкологических заболеваний во время беременности.

2. Междисциплинарное согласование онколога, акушер-гинеколога и неонатолога с персонализированным подходом к сохранению лактации у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности дает возможность повысить процент грудного вскармливания новорождённых детей.

3. У детей, рождённых у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки и онкогематологическими заболеваниями с химиотерапией во время беременности, имеются особенности метаболического спектра крови по результатам расширенного неонатального скрининга и обнаруживаются патогенные варианты в онкогенах по результатам полноэкзомного секвенирования.

4. Медицинское ведение детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности, требует мультидисциплинарного подхода, дополнительных диагностических мероприятий и создания карты индивидуального наблюдения для сбора информации о состоянии здоровья и лечении пациентов в более старшем возрасте.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты соответствуют направлениям исследования специальности: п. 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорождённости»; п. 2. Совершенствование технологий вскармливания / питания детей с особыми потребностями, в условиях интенсивной терапевтической / реанимационной поддержки»; п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей, подвергшихся воздействию внешних факторов» паспорта специальности Педиатрия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается адекватной методологией и дизайном исследования, достаточным объемом выборки (333 новорождённых в 3 сравниваемых группах) и использованием современных методов диагностики. Математическая обработка полученных данных проведена статистическими методами, соответствующими виду изучаемых переменных и типу их распределения, на лицензированных компьютерных программах статистики.

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на XV, XVI, XVII Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (2022, 2023, 2024 гг.), XXIV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (2023 г.) и на XXV Юбилейном Всероссийском научно - образовательном форуме «Мать и Дитя – 2024», XV, XVI и XVII Региональных научно-образовательных форумах «Мать и

дитя» (2022, 2023, 2024 гг.), II и III Всероссийских конгрессах «Право на жизнь» (2023, 2024 гг.), IX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (2023 г.), Конференции «Рак и репродукция» (2024 г.).

Апробация работы проведена 03.03.2025 на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 6 от 03.03.2025).

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования. Диссертант принимал непосредственное участие в организационной части исследования, лечебно-диагностических мероприятиях, самостоятельно систематизировал литературные данные по теме диссертации, сформулировал цель, задачи и дизайн исследования. Автором осуществлялись сбор первичных данных, их анализ, статистическая обработка и интерпретация с формированием выводов и практических рекомендаций. Написание и публикация результатов по теме исследования выполнены лично.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus), 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 иные публикации по теме диссертационного исследования, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования

Алгоритм наблюдения за детьми, рождёнными у матерей с онкологическими заболеваниями и практические рекомендации, сформированные по результатам исследования, внедрены в клиническую деятельность отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и учебный процесс Кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 4 рисунками и 18 таблицами. Список литературы содержит 160 источников (14 отечественных и 146 зарубежных источников).

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ И ХИМИОТЕРАПИИ МАТЕРЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Особенности беременности, ассоциированной с онкологическим заболеванием

Злокачественные новообразования занимают ведущее место в структуре смертности в мире и являются препятствием на пути увеличения продолжительности жизни. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году злокачественные новообразования выступали первой или второй по значимости причиной смерти в возрасте до 70 лет в 112 странах и занимали третье или четвертое место еще в 23 странах мира [26].

Особую группу пациентов с онкологическими заболеваниями составляют женщины репродуктивного возраста, у которых злокачественное новообразование диагностируется во время беременности. Согласно крупному метаанализу 2024 года, рак, связанный с беременностью, увеличивает риск неблагоприятных исходов, включая 7-кратный риск венозной тромбоэмболии и 42-кратный - материнской смерти [27].

Учитывая современные тенденции к реализации репродуктивной функции у женщин в более старшем возрасте, прогнозируется рост числа беременностей, сочетанных с онкологическими заболеваниями [5, 28]. В современных научных обзорах специалисты указывают, что рак диагностируется у 1 из 1000-2000 беременных женщин [1, 2, 3, 4]. Наиболее распространенными злокачественными новообразованиями, сочетающимися с беременностью, являются рак молочной железы, рак шейки матки и онкогематологические заболевания [5, 6, 7, 17].

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний, диагностируемых во время беременности (до 39% всех онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью) [8, 29, 30, 31]. В английском языке для данного диагноза существует словосочетание –

Pregnancy Associated Breast Cancer. Средний возраст женщин с данным диагнозом составляет от 30 до 38 лет, из них 2/3 случаев выявляется после родов и 1/3 - во время беременности [32, 33, 34]. Большинство существующих данных относительно лечения онкологических заболеваний во время беременности основаны на ведении женщин с раком молочной железы [35].

Доказано, что риск возникновения рака молочной железы у женщин старше 35 лет повышается во время первой беременности и остается высоким в течение следующих 5-ти лет после родов [34, 36]. И наоборот, беременность, роды и грудное вскармливание в более молодом возрасте связаны с долгосрочным защитным эффектом против РМЖ. Однако также известно, что у небольшой когорты пациенток, генетически предрасположенных к развитию онкологических заболеваний, беременность приводит к развитию агрессивных форм РМЖ с неблагоприятным прогнозом [30, 37, 38].

Патогенетический механизм развития злокачественных новообразований молочной железы во время беременности является сложным. Онкогенез имитирует физиологические процессы, происходящие с молочной железой в данный период, что затрудняет диагностику злокачественных новообразований на ранних стадиях [28, 39]. С каждой беременностью молочная железа претерпевает последовательные циклы пролиферации, дифференцировки, секреции и запрограммированной гибели клеток, что приводит к ремоделированию архитектуры железистой ткани [40]. Уникальная гормональная среда во время беременности, характеризующаяся повышенным уровнем циркулирующих эстрогенов, прогестерона и инсулиноподобного фактора роста 1, вызывает пролиферацию клеток молочной железы и, таким образом, может инициировать онкогенез или стимулировать рост клеток, которые уже подвергались злокачественной трансформации [41].

Согласно литературным данным, грудное вскармливание является одним из факторов предотвращения рака молочной железы. Так метаанализ, который включал 50 302 женщины с инвазивным РМЖ и 96 973 женщины из контрольной группы (данные получены из 47 исследований в 30 странах), показал снижение

частоты развития РМЖ на 4,3% за каждые 12 месяцев грудного вскармливания. У женщин, которые кормят грудью в течение длительного периода времени, все сверхэкспрессирующие онкогенные клетки могут пройти полную терминальную дифференцировку и будут легко обнаружены и уничтожены иммунными клетками во время «физиологической» инволюции через нескольких недель или месяцев после завершения процесса лактации [41, 42]. В данном исследовании был сделан вывод, что грудное вскармливание может быть практическим способом потенциального снижения риска рецептор-негативного рака молочной железы, который чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста [37, 43].

Среди наиболее распространенных злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности, гематологические занимают второе место после рака молочной железы [10]. Чаще всего беременность сочетается с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомой Ходжкина, неходжкинской лимфомой) или хроническим миелоидным лейкозом [44, 45, 46].

Беременность, сочетанная с онкогематологическим заболеванием, может иметь неблагоприятные исходы для матери и плода в результате осложнений, связанных с высоким количеством лейкоцитов или тромбоцитов, массивной спленомегалией и анемией. Распознавание и лечение осложнений, связанных с лейкоцитозом и тромбоцитозом, являются ключевыми проблемами, которые необходимо решать специалистам для улучшения материнских и перинатальных исходов у данной когорты пациенток [47]. Стадирование лимфом во время беременности всегда должно включать анамнез, физикальное обследование с рутинными анализами крови. Если требуются исследования костного мозга и/или спинномозговой жидкости, их необходимо проводить в соответствии с рекомендациями для небеременных пациенток. Что касается инструментальной оценки, то при выборе методов визуализации следует учитывать воздействие на эмбрион или плод ионизирующего излучения в зависимости от дозы и гестационного возраста. Последствиями ионизирующего излучения являются самопроизвольные аборты, задержка роста плода, врождённые пороки развития, умственная отсталость и повышенный риск развития рака у детей [46].

Решение о начале химиотерапии у беременных пациенток с онкогематологическими заболеваниями зависит от тяжести клинических признаков и симптомов, а также гестационного возраста на момент диагностики, рисков для плода, связанных с дородовой химиотерапией, и потенциальных серьезных последствий отсрочки лечения [45].

Наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием у беременных является рак шейки матки [48]. По симптомам данного онкологического заболевания трудно провести дифференциальную диагностику в связи с ограниченным гинекологическим обследованием и схожестью с другими патологиями. Лечение рака шейки матки во время беременности, включая хирургические методы, зависит от многих факторов: размера и типа опухоли, периода беременности, наличия поражения лимфатических узлов и готовности женщины сохранять беременность [49, 50]. Кесарево сечение является предпочтительным методом родоразрешения у большинства пациенток с опухолями шейки матки. Вагинальные роды сопряжены с риском разрыва влагалища, массивного кровотечения в месте разреза рубца и метастазирования опухолей. Международная ассоциация гинекологической онкологии в 2014 году, указала, что роды можно отложить до доношенного срока беременности (>37 недель), но у некоторых пациенток неизбежно произойдут преждевременные роды из-за прогрессирования опухоли или необходимости проведения лучевой терапии [49, 51, 52].

В терапии рака у беременных женщин решающее значение имеет индивидуальный подход. Учитываются особенности гистологии опухоли, локализация и стадия заболевания, а также возраст и состояние здоровья матери, гестационный возраст плода. Кроме того, необходима глубокая оценка рисков и преимуществ предлагаемой терапии как для матери, так и для плода. Каждый случай требует междисциплинарного командного подхода, включающего мнения группы онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов. При этом лечение должно проводиться с информированного согласия пациентов [2, 48].

1.2. Влияние онкологического заболевания матери на развитие плода и состояние здоровья новорождённого

При выявлении онкологического заболевания у беременной женщины перед клиницистами стоит проблема лечения патологии матери так, чтобы не навредить развитию плода и состоянию здоровья новорождённого. При решении данной задачи также возникает вопрос о риске метастазирования онкологических клеток матери плоду, которое возможно при ворсинчатой инвазии материнских раковых клеток. При этом метастазы обычно ограничиваются межворсинчатым пространством плаценты [53, 54].

Первый случай внутриутробного метастазирования, описанный в литературе, датируется 1958 годом, когда у ребенка, мать которого страдала лейкемией во время беременности, отмечалось развитие данного заболевания [48]. Изучены два пути передачи онкологических клеток от матери к плоду: трансплацентарная передача и аспирация раковых клеток матери во время вагинальных родов у женщин с раком шейки матки. В литературе зарегистрировано менее 100 случаев трансплацентарной передачи опухолевых клеток, из них чаще всего метастазировали меланома и гемобласты. При этом у 18 детей онкологическое заболевание развивалось в возрасте до 2 лет [38, 55]. В другой работе 2021 года описаны два клинических случая рака легких у детей после аспирации клеток рака шейки матки матери во время вагинальных родов [56, 57]. На сегодняшний день нет данных по метастазированию опухоли детям от матерей, которые наблюдались с раком молочной железы во время беременности [48].

Эпигенетические изменения плаценты и последующие потенциальные долгосрочные риски для плода и ребенка при метастазах в плаценту, должны быть дополнительно изучены в будущих проспективных исследованиях [2].

В связи с достаточно редкой встречаемостью онкологических заболеваний во время беременности и сложностью ведения данной категории пациенток и их детей еще 10 лет назад основной рекомендацией для женщин с раком было прерывание

беременности на ранних сроках или досрочное родоразрешение на более поздних сроках гестации.

По результатам опроса бельгийских исследователей среди акушеров и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы в 2012г. одна половина опрошенных рекомендовала прерывание беременности в сочетании с онкологическим заболеванием, другая – индукцию преждевременных родов с последующим началом лечения в послеродовом периоде [58]. На тот момент врачи не имели опыта ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями. Перед акушерами-гинекологами и онкологами стояло множество вопросов: влияние онкологического заболевания на течение беременности и развитие плода, риск метастазирования клеток через плаценту плоду, выбор схемы химиотерапии, которая должна исключать фетотоксичность, быть эффективной и пролонгировать беременность не в ущерб жизни матери [59].

В новом исследовании 2021 года французские ученые сравнивали 2 группы пациенток с раком: прервавших и сохранивших беременность. В исследовании был описан 71 случай беременности, сочетанной со злокачественным новообразованием. 20 пациенток (28,2%) прерывали беременность. В группе продолжающейся беременности наблюдался высокий уровень индуцированной недоношенности (35,5%) и запланированных родов для оптимизации онкологического лечения матери (78,4%). В результате авторы сделали вывод, что у матерей со злокачественными новообразованиями остаются высокими процент прерывания беременности и плановых преждевременных родов для оптимизации лечения рака в дальнейшем [60].

Самое большое популяционное когортное исследование с описанием состояния здоровья новорождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности, было опубликовано de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K. и соавторами (2018). В работе были собраны данные 11 846 300 родов в период с 1999 по 2012 год, из которых были выделены 772 случая рака молочной железы во время беременности. Таким образом, частота составила 6,5 случаев на 100 000 беременностей. Было установлено, что у женщин с раком молочной железы во

время беременности риск досрочного родоразрешения повышен почти в пять раз, а вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек выше в два раза по сравнению с популяционными данными. Значимых различий в рождении детей с диагнозом «Задержка развития плода», рождённых у матерей с раком молочной железы и без онкологического диагноза во время беременности не наблюдалось. Частота врождённых пороков развития была низкой (4%) и соответствовала таковой в общей популяции [8, 48].

Еще одно крупное исследование было опубликовано в конце 2021 года в Дании, где ретроспективно оценили течение беременности и неонатальных исходов у 1068 матерей с раком во время беременности. По результатам данного исследования новорождённые у матерей с раком во время беременности имели: более высокий процент респираторного дистресс-синдрома; (aOR 3,5 (95% ДИ 2,8–4,4)), низкий вес при рождении; (aOR 3,8 (95% ДИ 3,1–4,8)), чаще госпитализировались в отделение интенсивной терапии новорождённых на срок более 7 дней (aOR 5,1 (95% ДИ 3,9–6,6)). У детей данной когорты значимо чаще диагностировалась неонатальная инфекция (aOR 1,8 (95% ДИ 1,1–3,1)) и возникали пороки развития (1,2 (95% ДИ 0,9–1,7)). По мнению авторов, рак во время беременности повышает риск преждевременных родов, приводящих к неблагоприятным неонатальным исходам [9, 48].

Согласно отечественным исследованиям, у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (рак молочной железы, онкогематологические заболевания), не было выявлено грубых аномалий развития, поражений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, а причиной патологических состояний являлась недоношенность и морфофункциональная незрелость новорождённых [12, 17, 61].

В результате исследований специалистами были разработаны рекомендации по ведению беременных женщин с онкологическими заболеваниями, включающие пролонгирование беременности до доношенных сроков с применением химиотерапии [12, 59, 61, 62, 63, 64].

1.3. Влияние химиотерапии во время беременности на развитие плода и ребенка

Исследователи уделяют внимание изучению влияния не только заболевания матери, но и проводимой во время беременности химиотерапии на развитие плода и новорождённого [48, 61, 62].

Первые результаты оценки влияния онкологического заболевания матери и химиотерапевтического лечения на плод специалисты описали более 30 лет назад. Так, в 1992 году было опубликовано исследование 21 беременной женщины, каждая из которых получала химиотерапию для лечения онкологического заболевания. В работе проводилось сравнение основной группы с группой женщин без онкологического заболевания и химиотерапии, подобранных по принципу случай-контроль. В итоге, из 13 матерей, прошедших курсы химиотерапии в течение первого триместра, у 4 случились спонтанные аборты, еще у 4 - запланированные искусственные аборты, у 5 женщин беременность была пролонгирована и у 2 из них родились дети с инвалидизирующими пороками развития. Из 4 матерей, получивших химиотерапию во втором триместре, у 2 родились живые дети, у 1ой беременность закончилась мертворождением, и еще 1 женщина прервала беременность по медицинским показаниям. У 4 матерей с началом химиотерапевтического лечения в 3 триместре беременности закончились живорождением. Новорождённые, которые подверглись воздействию химиотерапии внутриутробно, имели статистически значимо более низкий вес при рождении, чем дети из контрольной группы (2227 ± 558 г против 3519 ± 272 г, $p < 0,001$). Причинами этого являлись достоверно меньший гестационный возраст при рождении и задержка внутриутробного развития в основной группе новорождённых ($p < 0,01$). Данное исследование показало повышенную вероятность спонтанных абортов и серьезных врождённых дефектов при использовании химиотерапии во время 1 триместра, тогда как лечение химиопрепаратами во 2 и 3 триместрах не приводило к серьезным нарушениям развития плода и новорождённого [65].

По этическим нормам беременные и кормящие женщины традиционно не допускаются к участию в клинических испытаниях противоопухолевых препаратов. Несмотря на сохраняющиеся пробелы в экспериментальных данных относительно безопасности и эффективности методов лечения рака во время беременности, увеличивается количество литературы о вариантах терапии, представляющей минимальный риск для развивающегося плода. Эксперты признают необходимость проведения дальнейших исследований и создания рекомендаций доказательной медицины по лечению рака во время беременности [2].

По данным современной фармакологии, тератогенность лекарственного препарата зависит от многих факторов: времени и продолжительности воздействия вещества, введенной дозы, степени плацентарного переноса. [63]. Подбор схем и дозировок химиотерапевтических препаратов должен производиться с оценкой их биологической доступности и особенностей фармакокинетики, обусловленной физиологическими изменениями в организме во время беременности: увеличением объема плазмы, усилением почечного клиренса, ускорением печеночного метаболизма и снижением уровня альбумина. [2, 12, 39, 48, 63, 64, 66].

Исследования на животных показали снижение концентрации цитотоксических препаратов (паклитаксел, антрациклины и винбластин) в плазме плода по сравнению с концентрацией в плазме матери, что говорит о защитной функции плацентарного барьера [67, 68]. Однако было доказано, что воздействие цитотоксических препаратов в первом триместре связано с повышенным риском самопроизвольного выкидыша и гибели плода [6, 63, 69].

Таким образом, после 12-14 недель беременности использование некоторых противоопухолевых препаратов считается возможным. К ним относятся: антрациклины (доксорубицин), препараты алкилирующего действия (циклофосфамид, карбоплатин, цисплатин), антимитотические средства (паклитаксел) и др. [63, 64, 70, 71]. Но такие антиметаболиты, как метотрексат и цитарабин, а также алкилирующий агент дакарбазин, обладают высоким абортивным потенциалом и запрещены к применению в течение всей беременности

[1, 39, 48]. Иммуномодулирующий препарат талидомид вызывает дисморфологию центральной нервной системы с частотой от 15% до 100%, особенно при приеме через 27–50 дней после зачатия. Новые модулирующие агенты леналидомид и помалидомид также показали свою тератогенность в исследованиях на животной модели [72, 73, 74, 75].

В случае прогрессирования лимфомы Ходжкина во время беременности во 2 и 3 триместрах может применяться схема ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Однако результатом применения данной терапии могут стать недоношенность и более низкая масса тела ребенка при рождении [72, 76].

Основным препаратом для лечения В-клеточной неходжкинской лимфомы является ритуксимаб. Ретроспективное наблюдательное исследование сообщило о 58% (90/153) живорождений после воздействия препарата *in utero*. Частота выкидышей в первом триместре при этом составила 21%. Еще 24% (22) детей родились преждевременно. У 11 из них была транзиторная нейтропения, тромбоцитопения. У двух детей были диагностированы врождённые аномалии: косопласть и порок сердца. Эти данные подтверждают возможность применения ритуксимаба во втором и третьем триместрах беременности в качестве компонента полихимиотерапии R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон) с завершением лечения за 3 недели до плановых родов [45, 74, 76, 77].

Лекарственные средства для лечения хронического миелоидного лейкоза во время беременности изучены мало [47]. В одном из первых исследований женщин, получавших иматиниб для лечения хронического миелоидного лейкоза, 63 из 125 беременностей были пролонгированы до доношенных сроков. Плановое прерывание беременности было проведено в 35 случаях (28%) и в трех из них было связано с наличием пороков развития плода, несовместимых с жизнью. Аномалии развития были выявлены у 12 плодов: омфалоцеле отмечалось у 3 детей, дефекты развития позвоночника у 2 детей, остальные отклонения включали гипоспадию и стеноз привратника [78].

В начале 2024 года европейскими учеными было опубликовано исследование 87 случаев миелоидного лейкоза, диагностированного в хронической фазе во время беременности. Данные были получены из крупнейшего международного наблюдательного регистра, поддерживаемого European LeukemiaNet (ELN). В исследование вошли пациентки, не получавшие лечение или получавшие терапию интерфероном- α и/или иматинибом во 2–3 триместре беременности. Согласно результатам работы, физиологические роды произошли без увеличения частоты врождённых аномалий или опасных для жизни событий в 76% случаев. Маловесными к сроку гестации родились 12% детей, что сопоставимо с показателями популяции. Плановые и спонтанные аборты произошли в 21% и 3% соответственно. Полный гематологический ответ до родов при использовании иматиниба составил 95%, и только интерферона – 47%. При этом ни у одной пациентки прогрессирования заболевания во время беременности не наблюдалось. Учеными были сделаны выводы, что различные варианты лечения уравнивают его эффективность и безопасность как для матери, так и для плода. Интерферон- α можно начинать в 1-м триместре и продолжать в течение всего периода беременности в случаях хорошей переносимости препарата. Некоторые ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб и нилотиниб) из-за ограниченного плацентарного переноса также являются оптимальными вариантами лечения заболевания матери во 2-м и 3-м триместрах [79].

Однако в некоторых исследованиях влияния химиотерапии матери на иммунную систему плода и новорождённого были описаны случаи транзиторной миелосупрессии, проявляющейся лейкопенией и/или нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией у ребенка в неонатальном периоде. Как правило, транзиторная миелосупрессия максимально выражена в первые дни жизни и разрешается в сроки от 2 до 10 недель. Ее частота варьирует от 4% до 43% в разных исследованиях в зависимости от количества проведенных курсов химиотерапии и времени проведения последнего курса перед родами [39, 61]. Согласно последним рекомендациям по лечению онкологических заболеваний во время беременности последний курс химиотерапии необходимо завершить по крайней мере за 3 недели

до предполагаемых родов, чтобы обеспечить восстановление функции костного мозга матери и плода [6, 48].

Также в научной литературе можно найти несколько работ, где было уделено внимание развитию нервной системы и состоянию сердечно-сосудистой системы у данной когорты детей. Первое такое исследование было опубликовано Hahn K.M.E., Johnson P.H., Gordon N. и соавторами (2006). В их работе не было выявлено влияния внутриутробного воздействия химиотерапии на развитие нервной системы детей, рождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности [48, 80].

Одновременно известно, что антрациклины обладают кардиотоксическими эффектами, в основе которых лежит множество механизмов, включая окислительное повреждение кардиомиоцитов, изменения метаболизма кальция и активации путей апоптоза, что приводит к прогрессирующему ухудшению функционального состояния сердечной мышцы. При оценке сердечно-сосудистой системы детей, подвергшихся химиотерапии внутриутробно, не было обнаружено никаких признаков патологии. Так, в работе ученых Amant, Vandenbroucke и других, опубликованной в 2015 году, были обследованы с использованием электрокардиографии и эхокардиографии 50 детей в возрасте 3 лет, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. При эхокардиографическом исследовании ни у одного ребенка не было выявлено структурных нарушений, все показатели размеров сердца и толщины сердечной стенки были в пределах нормы. Также по результатам научной работы не обнаружено значимых различий между группами при оценке фракции выброса или значениях общей продольной и окружной деформации сердца [6, 44].

Более поздние похожие исследования нервной системы у детей данной когорты в сравнении с популяционной группой тоже не выявили ни органических, ни когнитивных изменений [48, 81, 82, 83].

1.4. Новые вопросы о влиянии онкологического заболевания матери и химиотерапии во время беременности

Таким образом, опубликованные на сегодняшний день исследования влияния онкологического заболевания и химиотерапии матери во время беременности говорят об отсутствии у детей серьёзных побочных клинических эффектов. Однако учитывая развитие современных методов диагностики, стоит обратить внимание на возможные молекулярные и эпигенетические изменения в организме плода и ребенка у матери с онкологическим заболеванием и химиотерапией во время беременности.

Так, в недавнем исследовании 2023 года ученые на модели опухоли Walker-256 (клеточная линия карциномы молочной железы крыс) изучали метаболомные профили сыворотки крови плаценты плода и матери при раке. Беременные крысы Wistar были распределены на две экспериментальные группы: контрольную и с опухолью Walker-256. Крысы были подвергнуты эвтаназии в трех разных гестационных периодах: на 12-й день после зачатия, на 16-й и на 19-й день. Сывороточные, плацентарные и фетальные метаболомные профили были получены с помощью ядерной магнитно-резонансной спектроскопии. Эволюция опухоли, влияющей на плацентарный метаболомный профиль на всех стадиях беременности, была экспоненциальной. У самок с раком плацентарная ткань развивалась с меньшей скоростью, что приводило к снижению веса плода. Изменения плаценты, связанные с ростом опухоли, повлияли на многие метаболические пути, в том числе энергообеспечение, синтез белка и сигнальную передачу, что напрямую нанесло вред развитию плода. Ученые сделали вывод, что в результате рака, ассоциированного с беременностью, изменяется метаболический профиль как сыворотки, так и плаценты, нарушая эмбриональное развитие [18].

Также считается, что для доказательства полной безопасности воздействия химиотерапии внутриутробно, потребуется гораздо больше данных о перфузии *ex vivo* и клинических данных. Нельзя исключать и риск отдаленных мутагенных эффектов цитотоксических препаратов. Вещества с противоопухолевым действием

подавляют пролиферацию клеток с помощью ряда различных механизмов, включая прямое повреждение ДНК, вмешательство в метаболизм ДНК и в митотический аппарат. Цитотоксические вещества убивают опухолевые клетки, но одновременно вызывают побочные эффекты, обусловленные ингибированием пролиферации клеток в здоровых тканях. Лечение также может иметь долгосрочные негативные последствия в виде геномных изменений. В нормальных соматических клетках мутации, вызванные химиотерапией, могут ускорять онкогенные процессы [19].

В нескольких научных экспериментах ученые отмечали повреждающее действие цисплатина на репродуктивную систему как самцов крыс, так и самок. При введении цисплатина в организм самцов крыс снижалась экспрессия стероидного острого регуляторного белка, что ограничивало биосинтез стероидных гормонов и приводило к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови. Наблюдалось уменьшение веса яичек, гипофиза и семенных пузырьков, а также значительное снижение количества зрелых сперматозоидов и их жизнеспособности в придатке яичка [84, 85]. У самок мышей исследование репродуктивной токсичности, вызванной цисплатином, показало уменьшение количества первичных и вторичных фолликулов. Кроме того, при иммуногистохимическом анализе был обнаружен повышенный апоптоз в слизистой оболочке матки и маточных железах. Наблюдалось снижение уровня антимюллера гормона, эстрогена и активности глутатиона. Данные процессы сопровождалось повышением уровня активных форм кислорода (супероксид-анион, перекись водорода и гидроксильные радикалы), что способствовало изменению количества свободных радикалов в матке, приводило к окислительному стрессу и могло вызвать повреждение яичников и матки [86, 87, 88].

В других экспериментах на беременных мышах было показано отрицательное воздействие противоопухолевых активных соединений платины на раннее эмбриональное развитие. В экспериментах на животных препараты платины вызывали не только окислительный стресс и репродуктивную токсичность в тканях крыс, но и генотоксичность, что, например, подтверждается

наличием хромосомных aberrаций и образованием микроядер в клетках костного мозга [85, 89].

В исследовании 2016 года ученые Венгерской академии наук проводили секвенирование всего генома нескольких клонов DT40 для определения мутагенного эффекта восьми распространенных цитотоксических препаратов, используемых для лечения миллионов пациентов по всему миру. Ученые определили скорость спонтанного мутагенеза на уровне $2,3 \times 10^{-10}$ на основании на клеточное деление и обнаружили, что цисплатин, циклофосфамид и этопозид вызывают дополнительные замены оснований с различными спектрами. После четырех циклов воздействия цисплатин индуцирует 0,8 мутаций на Мб (единица длины фрагмента ДНК равная 1 млн нуклеотидов), что эквивалентно медианной мутационной нагрузке при распространенных лейкозах. Спектр мутаций, вызванных цисплатином, показывает положительную корреляцию с сигнатурами мутаций рака, вызываемых курением и другими источниками повреждения основания – гуанина [90].

Несмотря на выводы представленных выше научных исследований об отсутствии кардиотоксических и нейротоксических эффектов у детей, подвергшихся химиотерапии внутривенно, имеются другие косвенные данные о возможном отрицательном влиянии цитотоксических препаратов в отдаленных исходах [91].

В научных экспериментах на животной модели ученые разработали «педиатрическую модель позднего начала кардиотоксичности, вызванной доксорубицином», в которой молодые мыши подвергались воздействию кумулятивной дозы данного препарата, не вызывающей острой кардиотоксичности. Эти мыши развивались нормально и не имели явных сердечных аномалий во взрослом возрасте. Однако оценка сосудистой системы показала, что воздействие доксорубицина на молодых особей нарушало развитие сосудов, что приводило к аномальной сосудистой архитектуре сердца с меньшим разветвлением и сниженной плотностью капилляров. Как физиологический, так и патологический стресс вызывал позднее начало кардиотоксичности у взрослых

мышей, получавших доксорубицин. Более того, у взрослых особей, перенесших инфаркт миокарда, быстро развивалась сердечная недостаточность, что коррелировало с невозможностью увеличения плотности капилляров в поврежденной области. У мышей, получавших доксорубицин, было меньше клеток – предшественников, участвующих в регенерации и образовании кровеносных сосудов после инфаркта миокарда. Лечение снизило пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников в клетки сердечных линий. Данные свидетельствуют о том, что терапия антрациклинами может нарушать развитие сосудов, а также функцию клеток-предшественников в молодом сердце, в результате чего сердце взрослой особи становится более восприимчивым к стрессу [92, 93].

На данный момент у ученых нет возможности изучать отдалённые исходы у детей, родившихся у матерей с онкологическими заболеваниями и подвергшихся химиотерапии внутриутробно, так как основная часть пациентов находится еще в детском возрасте. Однако наблюдение за пациентами, которые получали химиотерапевтическое лечение в детском возрасте, указывает на отдаленные побочные эффекты цитотоксических препаратов.

По мнению специалистов, люди, выжившие после детского рака, на протяжении всей жизни имеют повышенный риск заболеваемости, связанный с проводимой лечебной терапией по поводу злокачественного новообразования [94, 95]. Патологии сердечно-сосудистой системы являются основным нераковым фактором, способствующим ранней заболеваемости и смертности в данной группе. В некоторых научных работах описано, что у людей, переживших рак в детстве, риск ишемической болезни сердца и инсульта в 10 раз выше, чем у их братьев и сестер [96, 97, 98].

В исследовании американских ученых 2016 года участвовали 1853 человека, переживших рак в детстве. Всем участникам были проведены следующие диагностические мероприятия: анамнез/физический осмотр, метаболические и липидные показатели натощак, эхокардиограмма, электрокардиограмма, тест с 6-минутной ходьбой. В результате при первой оценке были диагностированы:

кардиомиопатия у 7,4% пациентов (впервые выявленная на момент оценки у 4,7%), ишемическая болезнь сердца у 3,8% (впервые выявленная у 2,2%), клапанная регургитация/стеноз у 28,0% (впервые выявленная у 24,8%) и нарушения проводимости/ритма у 4,6% (впервые выявленные у 1,4%). Распространенность сердечных заболеваний увеличивалась с возрастом и составляла от 3-24% среди лиц 30-39 лет до 10-37% среди лиц старше 40 лет. При многофакторном анализе было выяснено, что воздействие антрациклина ≥ 250 мг/м² значительно увеличило риски развития кардиомиопатии у пациентов (коэффициент шансов [OR] 2,7, 95% ДИ 1,1–6,9) по сравнению со взрослыми, не подвергавшимися воздействию антрациклина в детстве. Лучевая терапия сердца при лечении онкологического заболевания также значительно увеличила риски кардиомиопатии (OR 1,9 95% ДИ 1,1–3,7). Совместное лечение лучевой терапией >1500 сГр с любой дозой антрациклина было сопряжено с самыми большими рисками повреждения сердечных клапанов [99].

Также в 2023 году было опубликовано исследование, где ученые анализировали позднюю токсичность терапии с использованием алкилирующих агентов (циклофосфамид и ифосфамид). По результатам научной работы 10-летняя кумулятивная вероятность развития сердечной и почечной токсичности у пациентов после лечения алкилирующими агентами была равна 4,4% (95% ДИ = 1,1%-7,6%) и 34,8% (95% ДИ = 26,8%-42,0%) соответственно. Токсичность для гонад в период полового созревания наблюдалась у 27% и 28% мужчин и женщин соответственно [100, 101].

В крупном исследовании 2013 года, которое проводилось среди 1713 взрослых (медиана возраста – 32 года, диапазон – от 18 до 60 лет), переживших рак в детстве (медиана времени с момента постановки диагноза – 25 лет, диапазон – от 10 до 47 лет), были рассчитаны совокупная распространенность неблагоприятных исходов по системам органов и процентные доли с 95% доверительными интервалами в зависимости от пола. В результате общая распространенность неблагоприятных последствий была самой высокой для дыхательной, нервной систем и отдельно системы слуха, сердечной-сосудистой системы, тогда как

нарушения в функционировании скелетно-мышечной, печеночной мочеполовой систем были менее выражены. Предполагаемая кумулятивная распространенность исходов после определенных методов лечения рака в возрасте 50 лет составила 21,6% для кардиомиопатии, 83,5% для нарушения работы сердечных клапанов, 76,8% для дисфункции гипофиза, 81,3% для легочной дисфункции, 86,5% для потери слуха, 40,9% для рака молочной железы, 31,1% для недостаточности клеток Лейдига и 31,9% для преждевременной недостаточности яичников. В возрасте 45 лет предполагаемая совокупная распространенность любого хронического заболевания составляла 95,2%, а опасных для жизни или инвалидизирующих хронических заболеваний – 80%. Систематические медицинские оценки риска патологии среди взрослых, проходивших лечение от детского рака, выявили значительное количество ранее не диагностированных проблем, что подчеркивает необходимость постоянного мониторинга состояния здоровья данной когорты пациентов [102].

Дети, подвергшиеся химиотерапии внутриутробно, также нуждаются в катamnестическом наблюдении в течение всей жизни. Современные методы диагностики дают возможность выявлять новые эпигенетические факторы и полиморфизмы, которые могут привести к нестабильности генома и ранней заболеваемости детей у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности, а также метаболические особенности новорождённых, которые могут повлиять на развитие организма в дальнейшем [48].

Необходимо отдельно изучить вопрос предрасположенности к онкологическим заболеваниям у данной когорты детей, так как некоторые виды онкологических заболеваний обусловлены именно наследуемыми мутациями. Например, у женщин с выявленными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, наследуемыми по доминантному типу, рак молочной железы реализуется с вероятностью до 90 %, а у их дочерей в 50 % случаев [20, 21]. При этом гены BRCA1 и BRCA2 относят к генам высокой пенетрантности, с которыми сопряжен большой риск (более чем 5-кратное увеличение) развития онкологического

заболевания по сравнению с общей популяцией. Наследственный рак молочной железы, связанный с мутацией BRCA, с большей вероятностью проявляется в молодом возрасте (≤ 35 лет) и характеризуется более агрессивным течением (G3, трижды негативный, Ki67 $\geq 25\%$). Носители патогенного варианта BRCA показали худший прогноз с точки зрения рецидива и выживаемости по сравнению с людьми без соответствующей мутации [24, 25].

Наследственный компонент предрасположенности к раку молочной железы был впервые описан французским хирургом Пьером Полем Брока в 1866 году, когда он наблюдал семейный кластер случаев данного заболевания, поражающий нескольких женщин в четырех поколениях. Последующие эпидемиологические исследования установили, что семейный анамнез является основным фактором риска развития рака молочной железы. В 1988 году сегрегационный анализ 1579 семей с высоким риском злокачественных новообразований молочной железы с несколькими вовлеченными родственниками показал, что кластеризация заболевания полностью объясняется аутосомно-доминантной моделью передачи с высокопенетрантным аллелем восприимчивости. Позже были описаны отличительные патологические характеристики семейного рака молочной железы, связанного с генами BRCA1/2, в сравнении со спорадическими случаями [103].

На данный момент для наследственных онкологических синдромов, связанных с BRCA1 и BRCA2, описан также более высокий риск рака предстательной железы и желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы, желудка, желчных путей, пищевода), в то время как риск меланомы, колоректального рака и рака легких все еще остается предметом дискуссий [103, 104, 105].

Дальнейшие исследования синдромов с большой частотой рака молочной железы выявили нескольких дополнительных генов умеренной и высокой пенетрантности, наследуемые мутации в которых увеличивают риск развития злокачественного новообразования. К ним относились гены TP53, CDH1, PTEN, STK11 и NF1, ATM, CHEK2, PALB2, BARD1, RAD51C и RAD51D [103, 106, 107, 108]. Они кодируют белки, участвующие в поддержании стабильности генома и

репарации ДНК, в основном по пути гомологичной рекомбинации для репарации двухцепочечной ДНК [104, 105].

Внедрение в медицинскую практику методов секвенирования следующего поколения, в том числе полноэкзомного секвенирования, позволяет выявлять новые распространенные и редкие патогенные варианты, связанные с генетическим риском рака молочной железы. Мультигенные панели также способствуют идентификации других генов, влияющих на подбор лечения онкологического заболевания. Каскадное генетическое тестирование для здоровых членов семьи позволяет разрабатывать персонализированные профилактические стратегии онкоскрининга, что важно и для детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности [109].

Отдельно исследователи поднимают вопрос о влиянии мутации онкогенов на развитие других патологий систем организма. Все большее значение уделяется вопросам фертильности у пациентов с наследственными раковыми синдромами. Так, в нескольких исследованиях сравнивался уровень АМГ у лиц с мутацией BRCA и без нее [110]. В одном из них было показано статистическое увеличение АМГ в когорте пациенток с мутацией BRCA, в других работах отмечалось статистическое снижение АМГ у данной когорты [111, 112, 113].

В нескольких исследованиях также оценивалось, каким образом мутации BRCA влияют на плотность фолликулов в ткани яичников. В одной работе с участием пациенток в пременопаузе, перенесших овариэктомию, подсчет фолликулов показал, что у женщин с мутацией BRCA было значительно меньше фолликулов по сравнению с контрольной группой [114]. Другое исследование сообщало о меньшем количестве ооцитов у пациенток с мутацией BRCA по сравнению с женщинами без патогенных вариантов в BRCA [115]. Однако были и исследования, в которых не наблюдалось нарушений функционирования репродуктивной системы и фертильности у женщин с подтвержденной мутацией BRCA [116, 117]. До сих пор остается множество вопросов о влиянии наследования патогенных вариантов в онкогенах на развитие и состояние здоровья человека.

1.5. Особенности вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности и после родов

В связи с пролонгированием беременностей матерей с онкологическими заболеваниями, специалистами обсуждаются вопросы повышения качества жизни у данной категории пациенток и их детей в послеродовом периоде. Особую психологическую роль для матери в послеродовом периоде играет возможность грудного вскармливания новорождённого. Кроме того, доказано позитивное влияние грудного вскармливания на здоровье женщины как в ближайших исходах, так и в отдаленном наблюдении. В раннем послеродовом периоде грудное вскармливание снижает вероятность возникновения осложнений: послеродовых кровотечений, инфекционно-воспалительных заболеваний, в более позднем возрасте уменьшает риск материнских заболеваний, таких как сахарный диабет, рак яичников и сердечно-сосудистые заболевания [118]. В научных исследованиях имеются данные о снижении риска развития рака молочной железы при исключительно грудном вскармливании, что подтверждается гипотезой о влиянии пролактина при грудном вскармливании на подавление процесса эпителиально-мезенхимального перехода и инвазивного потенциала клеток рака молочной железы в послеродовом периоде [119, 120, 121, 122, 123].

Известными преимуществами грудного вскармливания для новорождённых являются его иммуностимулирующий эффект, формирование «здорового» кишечного микробиома и более низкий риск развития бронхиальной астмы, сахарного диабета 1 типа, пищевой аллергии и ожирения в более позднем возрасте. В последние годы, благодаря мультидисциплинарной работе и изменению тактики ведения беременных с онкологическими заболеваниями, отмечаются тенденции в улучшении перинатальных исходов [70, 124]. Как правило, со стороны ребенка, рождённого у матери с онкологическим заболеванием, противопоказаний к грудному вскармливанию нет [12, 61, 123, 125].

До недавнего времени сохранение лактации у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности носило исключительный характер. Причинами подавления лактации являлись как само онкологическое заболевание матери, так и необходимость химиотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения после родоразрешения, а также прием других лекарственных средств, несовместимых с грудным вскармливанием. Возможность сохранения лактации и допустимость грудного вскармливания зависят от токсичности химиопрепаратов для новорождённого, фармакокинетики, пероральной биодоступности препарата, концентрации в грудном молоке и количества употребляемого ребенком молока. Согласно рекомендациям зарубежных авторов, изучающих данную проблему, если после проведения последнего курса химиотерапии прошло более 3 недель и в послеродовом периоде она не планируется, грудное вскармливание не противопоказано [123, 126, 127].

Что касается сохранения лактации у матерей с онкологическими заболеваниями, трудности, с которыми сталкиваются специалисты, можно разделить на 3 группы.

Во-первых, согласно инструкциям к большинству препаратов, применяемых при лечении онкологических заболеваний, отмечается их несовместимость с грудным вскармливанием. Имеются единичные научные работы по определению концентрации препаратов в грудном молоке после проведения химиотерапевтического лечения и по определению временных промежутков до полной экскреции метаболитов и их отсутствия в грудном молоке. Так, в исследовании 2022 года у пациенток с диагностированным раком молочной железы во время лактации собирали 24-часовые образцы грудного молока каждый день в течение 1, 2 или 3 недель после проведенной химиотерапии. В собранных образцах была оценена кумулятивная концентрация действующих веществ и метаболитов в грудном молоке, а также посчитана «относительная детская доза» веществ - процентная доля материнской дозы с поправкой на вес ребенка. «Относительная детская доза» ниже <5–10% считается приемлемой для новорождённого. Ученые сделали вывод, что грудное вскармливание во время лечения циклофосфамидом,

карбоплатином и паклитакселом возможно при условии отказа от данного способа кормления в первые 3 дня после курса химиотерапии. Выводы относительно рекомендаций по грудному вскармливанию после доксорубицина менее однозначны, поскольку необходимы дополнительные исследования, которые также количественно оценят уровни активного метаболита доксорубицинола. Грудное вскармливание во время лечения цисплатином может привести к значительному воздействию на организм новорождённого, несмотря на то, что доля активных форм платины, вероятно, очень низкая [128].

Во-вторых, у женщин, получающих химиотерапию, часто развивается гипогалактия. При физиологическом течении беременности повышается уровень гормонов эстрогена, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста-1, что вызывает увеличение количества и размера лактотрофных клеток альвеолярного эпителия. В дальнейшем увеличение уровня пролактина приводит к расширению системы протоков и наполнению их молозивом. Химиопрепараты обладают супрессивным действием на пролактин, что приводит к замедлению ветвления системы протоков и к гипогалактии у матери с онкологическим заболеванием. Установлено, что на лактацию у женщин, получавших противоопухолевую терапию во время беременности, влияют количество циклов химиотерапии, вид цитотоксических агентов, а также гестационный возраст в начале терапии [68, 123, 129].

В-третьих, большое значение для успешного грудного вскармливания имеет психоэмоциональное состояние матерей в послеродовом периоде, так как их внимание после родоразрешения сфокусировано на лечении онкологического заболевания и страхе дальнейшего негативного воздействия на здоровье новорождённого. Ведение пациентки с онкологическим заболеванием и химиотерапией во время беременности является трудной мультидисциплинарной задачей для команды специалистов. К вопросу грудного вскармливания у данной когорты женщин необходимо подходить, сопоставляя преимущества и риски для каждой конкретной матери и ее новорождённого. Несмотря на имеющиеся литературные данные о пользе грудного вскармливания не только для

новорождённого, но и для матери и исхода ее заболевания, данный вопрос «отставлен на второй план». Специалисты не могут рекомендовать грудное вскармливание матерям с химиотерапевтическим лечением после родоразрешения в связи с отсутствием на данный момент научных данных о проникновении в молоко действующих веществ противоопухолевых препаратов и концентрации их метаболитов[123].

Необходимы будущие исследования и разработка четких рекомендаций с алгоритмом вскармливания детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности и после родов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Научная работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее - Центр) (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т., главный врач – к.м.н. Николаева А.В.). Клиническая база была собрана на базе отделений Института неонатологии и педиатрии (директор института – д.м.н., профессор Зубков В.В.): в отделении новорождённых № 2 (заведующая отделением – к.м.н. Макиева М.И.), в отделении новорождённых № 1 (заведующая – к.м.н. Тимофеева Л.А.), в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТ) (заведующий ОРИТ им. А.Г. Антонова – д.м.н. Ионов О.В, заведующая ОРИТ №2 – к.м.н. Лёнюшкина А.А.), в отделениях патологии новорождённых и недоношенных детей (ОПННД) (заведующая ОПННД № 1 – д.м.н., профессор Рюмина И.И., заведующая ОПННД № 2 – к.м.н. Грошева Е.В.), с участием сотрудников отделения поддержки грудного вскармливания (заведующая – Гуторова Т.В.)

Лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории Центра (руководитель лаборатории – д.м.н. Иванец Т.Ю.), на базе отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии (руководитель – к.м.н. Филиппова Е.А.). Неонатальный и расширенный неонатальный скрининг новорождённых из исследования был выполнен в централизованной клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Дополнительное исследование – анализ экзозом (полноэкзомное секвенирование) у новорождённых в рамках прикладного научного исследования «Разработка технологии и методологии формирования карты генетического здоровья новорождённых и их применение для оценки частот встречаемости генетических нарушений с низкой/средней пенетрантностью в российской популяции и выявления генетических факторов, обуславливающих тяжелые

моногенные заболевания» было проведено на базе Института репродуктивной генетики Центра (руководитель – д.б.н., член-корреспондент РАН Трофимов Д.Ю.).

Ведение беременных женщин в Центре проводилось на базе акушерских отделений патологии беременности (заведующие – к.м.н. Гладкова К.А. и д.м.н. Тетруашвили Н.К.) и акушерского отделения (заведующий – к.м.н. Амирасланов Э.Ю.). По основному онкологическому заболеванию часть беременных женщин наблюдалась и проходила лечение в онкологическом отделении противоопухолевой лекарственной терапии Центра (заведующая – д.м.н. Хохлова С.В.), другая часть беременных – в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»). Родоразрешение беременных, включенных в исследование, проводилось в 1-ом и 2-ом родильных отделениях Центра (заведующие – д.м.н., профессор Баев О.Р. и к.м.н. Ушакова И.А.). Большинство пациенток после родов наблюдалось в акушерских физиологических отделениях Центра (заведующие – к.м.н. Мешалкина И.В. и к.м.н. Игнатьева А.А.), часть пациенток также после родоразрешения была переведена для дальнейшего лечения в отделение инновационной онкологии и гинекологии (руководитель – д.м.н. Оводенко Д.Л.).

Критерии включения в исследование:

- Дети, рождённые у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (злокачественными новообразованиями шейки матки, молочной железы, онкогематологическими заболеваниями).

Критерии исключения:

- Дети, рождённые у матерей со злокачественными новообразованиями кожи, бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной систем, репродуктивной системы (кроме злокачественных новообразований шейки матки);
- Дети с пренатально диагностированными генетическими нарушениями.

У матерей и законных представителей новорождённых, включенных в исследование после разъяснения целей и этапов научной работы, были взяты информированные добровольные согласия на участие в научном исследовании.

Представленное научное исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России от 21 декабря 2022 года и утверждено Ученым советом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В исследование были включены 118 новорождённых детей, из них 2 дихориальные диамниотические двойни, рождённых у 116 женщин с онкологическими заболеваниями (злокачественные новообразования молочной железы, шейки матки, онкогематологические заболевания), в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с января 2021 года по март 2024 года.

Диагноз онкологического заболевания был установлен согласно практическим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В исследовании участвовали 116 матерей со следующими диагнозами: 75 пациенток с раком молочной железы, 28 – с раком шейки матки и 13 – с онкогематологическими заболеваниями (лимфома Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома). Диагноз был установлен у 9 (7,8%) пациенток до беременности, у 29 (25,0%) – в I триместре, у 67 (57,8%) – во II триместре и еще у 11 (9,5%) – в III триместре (рисунок 1) [10].

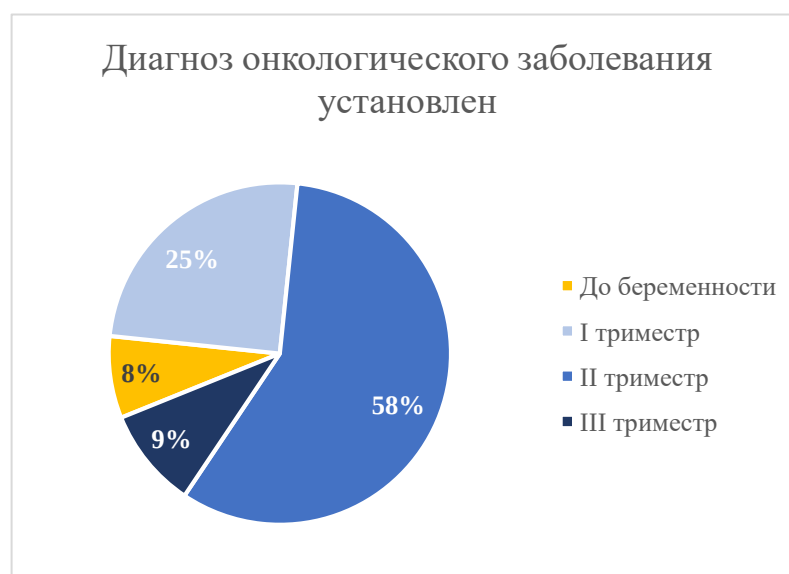


Рисунок 1 – Распределение женщин, в зависимости от срока установления диагноза онкологического заболевания

Тактика ведения беременности у пациенток с онкологическим заболеванием определялась мультидисциплинарной командой специалистов онкологов, химиотерапевтов и акушеров-гинекологов в зависимости от срока беременности, особенностей и размера опухоли, наличия очагов метастазирования, потребности в проведении противоопухолевого или хирургического лечения. Лечение онкологической патологии проводилось на основании клинических рекомендаций и протоколов Российского общества клинической онкологии и накопленного опыта Центра и «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с использованием следующих препаратов:

- Противоопухолевые антибиотики – доксорубин, эпирубин, блеомицин;
- Алкилирующие средства – циклофосфамид, карбоплатин, цисплатин, прокарбазин, дакарбазин;
- Противоопухолевые средства растительного происхождения
 - алкалоиды тисового дерева (таксаны) - паклитаксел, доцетаксел,
 - алкалоиды барвинка розового (винкаалкалоиды) - винбластин, винкристин,
 - подофиллотоксины, выделяемые из подофилла щитовидного – этопозид;
- Моноклональные антитела – трастузумаб, пертузумаб, ритуксимаб;
- Глюкокортикоиды – преднизолон.

Большинство пациенток с раком молочной железы (N = 48) получали химиотерапевтическое лечение по схеме AC (доксорубин + циклофосфамид), 14 из них после нескольких курсов ПХТ по схеме AC также назначали терапию таксаном (паклитаксел / доцетаксел). 6 пациенткам была назначена полихимиотерапия по схеме ЕС (эпирубин + циклофосфамид), еще 2 – по схеме доцетаксел + циклофосфамид. 2 пациентки с раком молочной железы получали лечение противоопухолевыми препаратами по схеме паклитаксел + карбоплатин. 2 пациенткам была назначена монотерапия доцетакселом. У 2 пациенток для лечения HER2-положительного рака молочной железы была назначена полихимиотерапия по схеме ТСbHP (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб).

Пациентки с раком шейки матки проходили во время беременности полихимиотерапию препаратами паклитаксел + карбоплатин/цисплатин (N = 17).

При диагнозе онкогематологического заболевания были назначены различные схемы полихиотерапии: схема ABVD (доксорубицин + блеомицин + винбластин + дакарбазин) – 4 пациенткам, R-EPOCH (этопозид + преднизолон + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + ритуксимаб) – 4 пациенткам, R-CHOP (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин + винкристин + преднизолон) – 2 пациенткам, BEACOPP (блеомицин + этопозид + доксорубицин + циклофосфамид + винкристин + прокарбазин + преднизолон) – 2 пациенткам.

Таким образом, в основной группе исследования от 1 до 12 курсов химиотерапии во время беременности было проведено 91 (78,4%) пациентке (рисунок 2). Противоопухолевое лечение во время беременности проводилось строго во II-III триместрах при тщательном мониторинговании состояния пациенток. У 88 из 91 (96,7%) беременных женщин с онкологическими заболеваниями последний курс химиотерапии был проведен, согласно рекомендациям, за 3 недели до запланированного родоразрешения, еще у 3 (3,3%) пациенток (2 – с раком шейки матки, 1 – с лимфомой Ходжкина) в связи с преждевременным началом родовой деятельности, временное окно от последнего курса химиотерапии до родоразрешения было менее 3 недель [10].

У 25 (21,6%) пациенток химиотерапия не проводилась по разным причинам: отсутствие показаний, постановка диагноза в последние недели беременности, отказ пациентки.

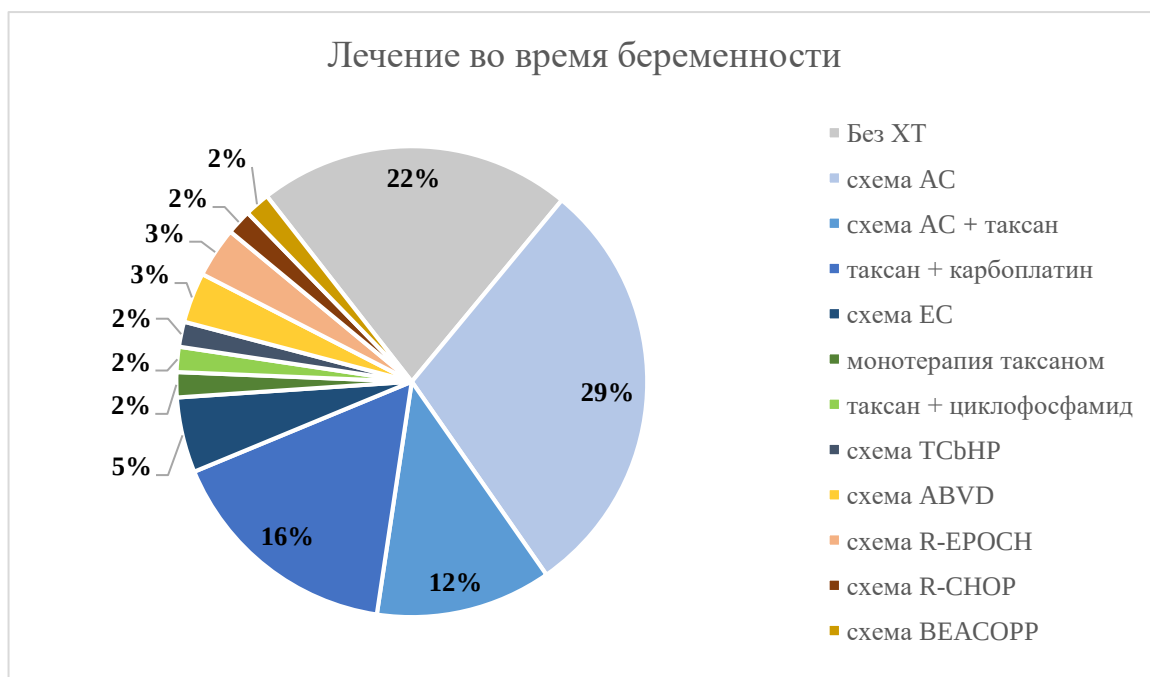


Рисунок 2 – Лечение онкологического заболевания во время беременности у пациенток из основной группы

Совместно с лечением основного заболевания беременные женщины также получали в профилактических дозах поддерживающую терапию антианемическими, противорвотными препаратами и антикоагулянтную терапию.

После родоразрешения химиотерапия была продолжена у 61 (52,6%) пациентки (56 пациенток с раком молочной железы и 3 пациентки с онкогематологическими заболеваниями), еще 2 (1,7%) пациенткам с раком молочной железы была назначена гормональная терапия.

По показаниям хирургическое лечение (односторонняя подкожная мастэктомия) было выполнено у 2 пациенток с раком молочной железы во время беременности и у 3 пациенток через несколько недель после родов. Пациенткам с раком шейки матки в 25 случаях была проведена симультанная операция кесарево сечение и операция Вертгейма (радикальная гистерэктомия), в 2 случаях после родов была проведена конусовидная ампутация шейки матки. Еще у 2 пациенток, в связи с полным ответом на химиотерапию во время беременности, врачами было рекомендовано решать вопрос об оперативном вмешательстве через 4-6 недель после родоразрешения.

В рамках проводимого исследования новорождённым у матерей с онкологическими заболеваниями проводилось комплексное обследование, включающее клинические, лабораторные и инструментальные методы. Отдельно анализировались особенности вскармливания детей данной когорты. Проводился опрос медицинских специалистов по вопросам, касающимся сохранения лактации и вскармливания детей грудным молоком у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности и после родов.

Группа сравнения (контрольная группа) была подобрана по принципу «случай-контроль», в которую были включены 100 детей (набор группы 2021-2023 гг.), рождённые у матерей без онкологического заболевания и химиотерапии во время беременности для сравнительной оценки особенностей периода ранней неонатальной адаптации.

Для решения задач 1 и 2 сравнительный анализ данных новорождённых из основной группы также проводился с данными медицинской документации ретроспективной группы 115 детей, рождённых у 111 матерей с установленным диагнозом онкологического заболевания во время беременности (злокачественные новообразования молочной железы, шейки матки, онкогематологические заболевания) и наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2012 по 2019 гг. Распределение детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности в зависимости от диагноза, представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности в зависимости от диагноза матери

	Дети у матерей с раком молочной железы	Дети у матерей с онкогематологическими заболеваниями	Дети у матерей с раком шейки матки	Всего
Основная группа (2021-2024)	75	14	29	118
Ретроспективная группа (2012-2019)	68	37	10	115

В 1-ой задаче проводилась оценка антропометрических данных и особенностей состояния детей после рождения, клинических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных исследований в неонатальном периоде и независимое сравнение данных основной группы исследования с данными новорождённых ретроспективной и контрольной групп.

Во 2-ой задаче оценивались и сравнивались с контрольной и ретроспективной группами (независимое сравнение) следующие параметры: способ вскармливания новорождённых, возможность сохранения лактации и причины ее подавления у матерей с онкологическими заболеваниями. В рамках задачи также изучался вопрос отношения медицинских специалистов к допустимости грудного вскармливания у пациенток с онкологическими заболеваниями во время беременности, в связи с чем был разработан опросник и проведено заочное (онлайн) анкетирование для врачей онкологов, неонатологов и акушеров-гинекологов.

Для решения 3-ей задачи проводился сравнительный анализ результатов неонатального и расширенного неонатального скрининга всех детей исследования, предоставленных ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (далее - ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»). Более подробно были изучены уровни метаболитов в сухих пятнах крови на наследственные болезни обмена и первичные иммунодефициты (уровень ДНК TREC и KREC) у 33 новорождённых в рамках расширенного неонатального скрининга в 2023 году и сравнены с аналогичными количественными результатами 50 детей контрольной группы, рождённых у матерей без онкологических заболеваний и химиотерапии во время беременности.

В 4-ой задаче оценивали результаты полноэкзомного секвенирования 70 детей, рождённых у матерей со злокачественными заболеваниями. Полученные результаты сравнивались с популяционными показателями секвенирования полного экзона, проводимого на базе Института репродуктивной генетики Центра.

По результатам 1-4 задач в рамках задачи № 5 был предложен проект алгоритма консультирования семей и наблюдения детей в раннем неонатальном периоде, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности и разработана индивидуальная карта наблюдения для пациентов в катамнезе.

Графически дизайн исследования представлен на рисунке 3.

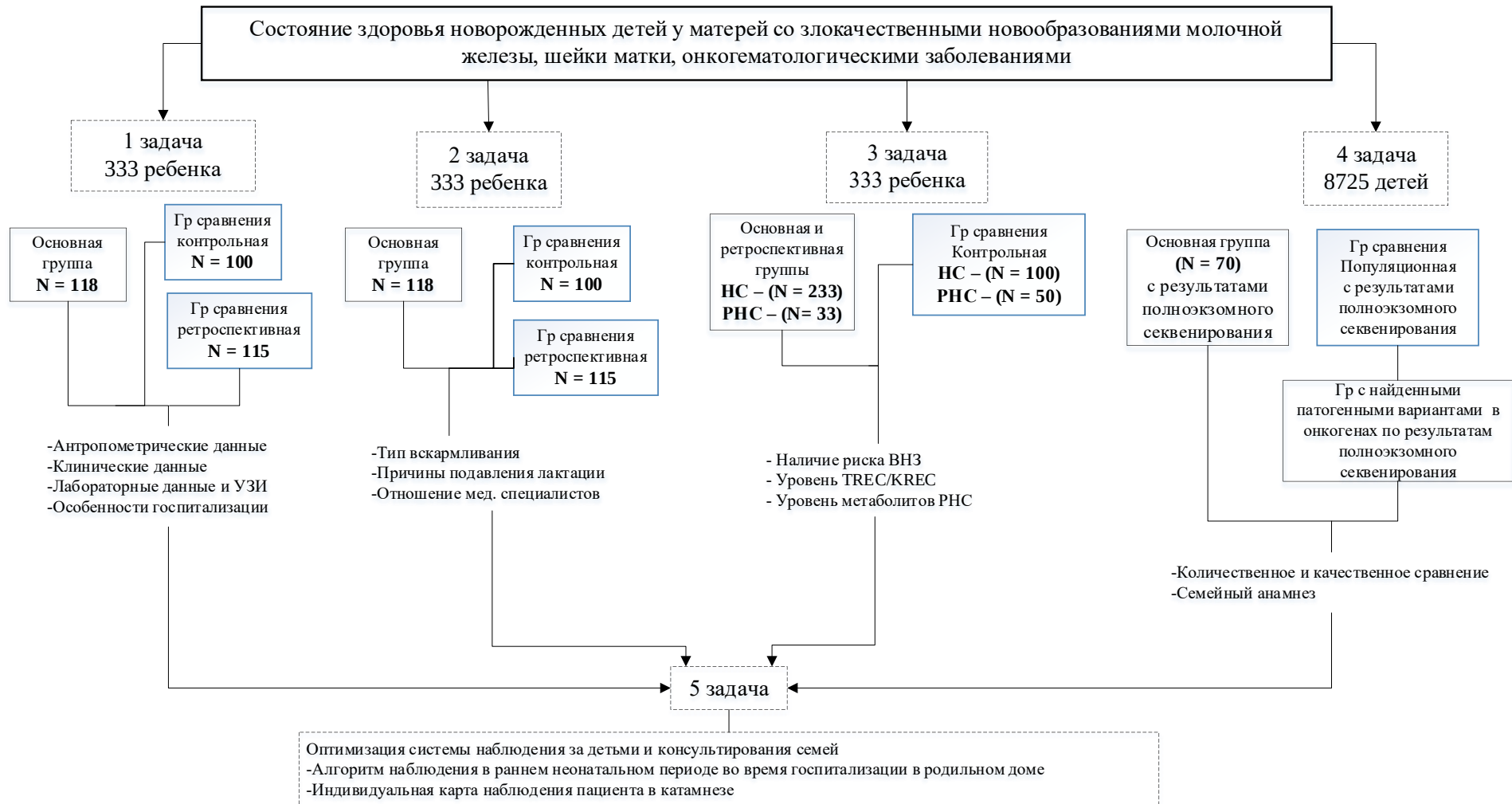


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

1. **Клинико-анамнестический метод** включал оценку особенностей ведения беременности пациенток, в том числе время постановки диагноза онкологического заболевания, количества проведенных курсов и видов препаратов химиотерапии во время беременности, времени начала и окончания химиотерапевтического лечения перед родами, осложнений после проведенного лечения, вида и особенностей родоразрешения.

Для новорождённых анализировали следующие параметры: гестационный возраст, антропометрические данные при рождении, оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, состояние при рождении. Оценка антропометрических данных производилась на основании центильных таблиц INTERGROWTH-21st [130]. Для детей, рождённых на сроке < 37/0 недель гестации проводили оценку нейромышечной зрелости по шкале J. Ballard (1979) [131].

При удовлетворительном состоянии ребенок переводился для дальнейшего наблюдения в отделение новорождённых. При ухудшении состояния новорождённый переводился в отделение реанимации новорождённых или патологии новорождённых и недоношенных детей. В этих случаях проводилась оценка терапии ребенка в отделениях реанимации и патологии в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями и протоколами.

Клиническое обследование новорождённых включало физикальный осмотр в родильном зале и различных неонатальных отделениях по системам органов с оценкой наличия или отсутствия видимых врождённых пороков развития. Для всех детей описывались особенности состояния здоровья и длительность госпитализации в неонатальных отделениях, возникновение отдельных состояний, характерных для периода новорождённости, данные дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, состояние и диагноз новорождённого при выписке. Для выполнения задачи № 2 также анализировался способ вскармливания новорождённого в стационаре и при выписке, причины назначения искусственного вскармливания и подавления лактации у матери.

2. Метод анкетирования

В рамках задачи № 2 проводилось анонимное анкетирование (опрос) для специалистов онкологов, неонатологов, акушеров-гинекологов, созданное на базе платформы Google с использованием сервиса «Google опрос». Были включены 8 тестовых заданий закрытой формы с выбором одного варианта ответа, включающие вопросы о рекомендациях грудного вскармливания при разных сочетаниях онкологического заболевания у матери и проводимого лечения пациенток с онкологическими заболеваниями.

3. Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови был проведен на 2 сутки жизни ребенка. Кровь в объеме 200 мкл была собрана в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) и проанализирована на базе клиничко-диагностической лаборатории Центра на гематологических анализаторах Sysmex XS 800-I и Sysmex XN-350 (Sysmex Corporation, Япония). В анализе оценивались значения уровней лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина.

Неонатальный скрининг проводился у всех детей согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания", Расширенный неонатальный скрининг – по Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2022 г. N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врождёнными и (или) наследственными заболеваниями». Взятие образцов крови осуществляли из пятки новорождённого на 2 фильтровальных бумажных тест-бланка через 3 часа после кормления, в возрасте 24 - 48 часов жизни (до 2022 года на 48-72 часа жизни) у доношенного и на 7 сутки (144 - 168 часов) жизни у недоношенного новорождённого. На аналитическом этапе определение количественных результатов скрининга проводилось с помощью тандемной масс-спектрометрии с использованием системы QSight® 225 MD UHPLC Screening System и наборов для неderivatизированной тандемной масс-спектрометрии NeoBase 2 (NeoBase 2 Non-derivatized MSMS Kit, Wallace Oy).

Исследование для амплификации и обнаружения мишеней: TREC, KREC, экзона 7 SMN1 и RPP30 в ДНК; производили с использованием метода мультиплексного ПЦР-анализа в режиме реального времени с использованием мишень-специфических последовательностей праймеров и зондов TaqMan. Интерпретированные результаты анализов неонатального и расширенного неонатального скрининга были получены от ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

4. Функциональные методы исследования

Аудиологический скрининг

В декретированные сроки всем новорождённым проводилось аудиологическое тестирование методом отоакустической эмиссии с использованием прибора для регистрации слуховых вызванных потенциалов MAICO MB 11 BERAphone [132].

Ультразвуковое (УЗ) исследование

Новорождённым при наличии показаний, определяемых лечащим врачом, было проведено УЗ-обследование, которое включало эхокардиографию (ЭХО-КГ), нейросонографию (УЗИ головного мозга) и УЗИ органов брюшной полости и почек [133, 134, 135].

Все исследования проводились после получения добровольного информированного согласия родителей или официальных представителей пациента на медицинское вмешательство.

5. Специальные методы исследования

К специальным методам исследования относилось секвенирование полного экзома у новорождённых, проводимое на базе института репродуктивной генетики Центра. Секвенирование ДНК в пуповинной крови новорождённого проводилось на платформе NovaSeq 6000.

Полученные данные секвенирования обрабатывались с использованием алгоритма с выравниванием прочтений на референсную последовательность генома hg38, коллинг и фильтрацию вариантов по качеству. Для всех прошедших фильтрацию по качеству вариантов проводилась аннотация с использованием

Ensembl Variant Effect Predictor (VEP) и применением ряда алгоритмов предсказания значимости вариантов (SIFT, PolyPhen-2, SpliceAI). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовалась база данных Genome Aggregation Database (gnomAD), для оценки клинической релевантности выявленных вариантов применялись также следующие базы данных: OMIM, ClinVar, HGMD и другие базы данных по конкретным генам. Выявленные варианты оценивались на клиническую значимость на основе имеющихся российских рекомендаций и рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) по интерпретации данных, полученных методами высокопроизводительного секвенирования [136, 137, 138]. Выявление и анализ вариантов для здоровых новорождённых проводились полуавтоматическим методом, разработанным в ходе научного проекта «Разработка технологии и методологии формирования генетического паспорта (карты генетического здоровья) новорождённых и их применение для оценки частот встречаемости генетических нарушений с низкой/средней пенетрантностью в российской популяции и выявления генетических факторов, обуславливающих тяжелые моногенные заболевания».

2.3. Статистические методы исследования

Выделенные качественные и количественные параметры, полученные в исследовании, заносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением «базы» данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с применением методов вариационной описательной статистики на персональном компьютере с помощью раздела «Анализ данных», подраздела «Описательная статистика» в Microsoft Excel 2017 и при помощи программного пакета MedCalc statistical software – version 23.0.2.

Для выбора статистических методов первоначально определяли тип исходных данных. Для распределения количественных признаков проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлялись как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). В случаях, если распределение отличалось от нормального, в описательном анализе для количественных переменных в качестве меры центральной тенденции выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки — верхний и нижний квартили (25-й и 75-й процентиля ($Q1-3$)).

При нормальном распределении качественных данных оценка различий в группах проводилась с использованием метода параметрической статистики - t -критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных для сравнения применялись методы непараметрической статистики – U -критерий Манна-Уитни для двух групп.

При анализе качественных или полуколичественных признаков (данные по наличию или выраженности клинических симптомов и т.п.) оценивали частоту встречаемости в % и распределение по стратам.

Значимость различий в данном случае рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона, для вычисления, которого строились таблицы сопряжения «2х2». Если число ожидаемого явления меньше 10, расчет проводился с использованием точного критерия Фишера.

Для определения силы связи между бинарными переменными (наличие исхода/отсутствие исхода) на основании четырехпольных таблиц рассчитывали меру ассоциации – отношение шансов (ОШ). Отношение шансов определялось как шансы развития исхода при наличии воздействия, деленные на шансы развития исхода без наличия воздействия. Значимость значения ОШ рассчитывалась также с использованием χ^2 теста или точном тесте Фишера на значение доверительного интервала (ДИ).

Статистически значимыми различия при сравнении двух выборок количественных и качественных признаков считались при уровне достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Течение неонатального периода детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности с учетом изменившейся тактики ведения беременности

Проведен анализ особенностей течения неонатального периода и состояния здоровья 118 детей (57 мальчиков и 61 девочка), рождённых у матерей с раком молочной железы, раком шейки матки и онкогематологическими заболеваниями во время беременности (2021-2024 гг.), которые составили основную группу исследования. Полученные результаты были сравнены с данными течения неонатального периода 115 новорождённых (66 мальчиков и 49 девочек) ретроспективной группы у матерей с онкологическими заболеваниями (2012-2019 гг.) и 100 детей (54 мальчика и 46 девочек) контрольной группы, рождённых у матерей без онкологического заболевания.

В связи с основным заболеванием и проводимой химиотерапией у женщин основной группы возникали различные состояния, осложняющие ведение беременности, самые частые из которых: угроза прерывания на ранних сроках – у 30 (25,9%) женщин, анемия, тяжесть которой была пропорциональна количеству проведенных курсов химиотерапии – у 59 (50,9%) женщин, острые респираторные заболевания и инфекционные осложнения, потребовавшие назначения антибактериальной терапии – у 21 (18,1%) женщины. Несмотря на различные осложнения, большинство беременностей основной группы было пролонгировано до доношенных сроков согласно современной тактике ведения данной когорты пациенток.

В итоге в основной группе исследования доношенными с 37/0 до 40/0 недель гестации родились 92 (78,0%) ребенка, недоношенными на сроке гестации от 30/0 до 36/6 недель были рождены 26 (22,0%) детей у 24 матерей (2 дихориальные диамниотические двойни). Медиана гестационного возраста при преждевременных родах составила 36/0 [34/6 – 36/3] недель.

При этом количество доношенных детей основной группы было статистически значимо больше, чем количество доношенных новорождённых из ретроспективной группы (92 (78,0%) и 63 (54,8%) ребенка соответственно, $p < 0,001$). Медианы гестационного возраста (ГВ) при преждевременном родоразрешении также значимо отличались у основной и ретроспективной групп (36/0 и 35/0 недель соответственно, $p = 0,008$).

Однако процент родоразрешений на доношенных сроках у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (92 ребенка (78,0%)) все еще статистически ниже, чем в контрольной группе (90 детей - 90,0%) ($p = 0,018$). Медианы гестационного возраста при сравнении основной и контрольной групп исследования значимо не отличаются (36/0 недель и 35/6 недель соответственно, $p = 0,67$).

В основной группе 75 (63,6%) детей были рождены в процессе физиологических родов, а 43 (36,4%) – путем операции кесарева сечения. Данные показатели сопоставимы с показателями контрольной группы, где 68 (68,0%) детей родились через естественные родовые пути и 32 (32,0%) ребенка – оперативным путем ($p = 0,492$). При этом в основной группе по сравнению с ретроспективной родилось значимо больше детей в процессе физиологических родов (75 (63,6%) и 43 (37,4%) ребенка соответственно, $p < 0,001$), что связано с более высоким процентом пролонгирования беременностей и возможностью естественного родоразрешения на доношенных сроках гестации в основной группе исследования.

При оценке антропометрических показателей после рождения в соответствии со шкалами «Intergrowth-21st» 4 (3,4%) ребенка основной группы были рождены с «малым размером плода для гестационного возраста», 8 (6,8%) – «маловесными к сроку гестации», 5 (4,2%) – «крупновесными к сроку гестации». Из основной группы 1 ребенок у матери с Лимфомой Ходжкина родился на 30 неделе гестации с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) меньше 1000 г. Медиана массы тела при рождении в основной группе составила 2865 [2609–3192] граммов. В ретроспективной группе результаты оценки антропометрических данных сопоставимы с основной группой, медиана массы при рождении была

2754 [2402–3135] грамма (при сравнении $p = 0,36$). При сравнении медиан массы тела после рождения в основной и контрольной группе значимых различий также выявлено не было (2865 и 3037 граммов соответственно, $p = 0,12$).

Состояние после родоразрешения оценивалось как «удовлетворительное» у 99 (83,9%) детей основной группы. По шкале Апгар им были выставлены 7 или 8 баллов на 1 минуте и 8 или 9 баллов на 5 минуте после рождения. 11 (9,3%) детей основной группы родились в состоянии средней тяжести, что было обусловлено недоношенностью и морфофункциональной незрелостью. Состояние 8 (6,8%) детей после рождения оценивалось как «тяжелое» в связи с глубокой недоношенностью и развитием дыхательных нарушений. Проведение реанимационных мероприятий и респираторной терапии СРАР в родильном зале потребовалось 6 (5,1%) детям, 3 (2,5%) из них были переведены на ИВЛ. Препарат сурфактанта был введен в родильном зале 4 (3,4%) детям [10].

Оценка состояния и антропометрических данных новорождённых в родильном зале и сравнение с ретроспективной и контрольной группами описаны в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка состояния новорождённых и антропометрических данных в родильном зале

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Гестационный возраст при рождении				
ГВ ≥ 37 недель Абс. (%)	<u>63 (54,8%) *</u>	<u>92 (78,0%)</u>	<u>90 (90,0%) *</u>	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,028$
ГВ < 37 недель Абс. (%)	52 (51,5%)	26 (22,0%)	10 (10,0%)	
Медиана гестационного возраста при преждевременных родах, недель/дней Me [Q1 - Q3]	<u>35/0 [33/5– 36/0] *</u>	<u>36/0 [34/6– 36/3]</u>	35/6 [34/4 – 34/]	$p_1 = 0,008$ $p_2 = 0,27$
Антропометрические показатели				
Масса тела при рождении, г Me [Q1 - Q3]	2754 [2402–3135]	2865 [2609– 3192]	3037 [2852– 3415]	$p_1 = 0,36$ $p_2 = 0,12$

Продолжение Таблицы 2

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
ЭНМТ и ОНМТ Абс. (%)	4 (3,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	$p_1 = 0,35$ $p_2 = 0,93$
Малый размер к сроку гестации Абс. (%)	5 (4,3%)	4 (3,4%)	1 (1,0%)	$p_1 = 0,97$ $p_2 = 0,47$
Малый вес к сроку гестации Абс. (%)	9 (7,8%)	8 (6,8%)	3 (3,0%)	$p_1 = 0,95$ $p_2 = 0,34$
Крупновесный к сроку гестации Абс. (%)	4 (3,5%)	5 (4,2%)	5 (5,0%)	$p_1 = 0,96$ $p_2 = 0,96$
Оценка состояния после рождения				
Апгар 1 минута, баллы Me [Q1 - Q3]	8 [7,5 –8]	8 [8 –8]	8 [8 –8]	$p_1 = 0,92$ $p_2 = 0,98$
Апгар 5 минута, баллы Me [Q1 - Q3]	9 [8 –9]	9 [9 –9]	9 [9 –9]	$p_1 = 0,89$ $p_2 = 0,98$
Оценка зрелости по Баллард, баллы Me [Q1 - Q3]	28 [25 –30]	30 [30 –30]	30 [30 –30]	$p_1 = 0,64$ $p_2 = 0,98$
Удовлетворительное состояние Абс. (%)	<u>56 (48,7%) *</u>	<u>99 (83,9%)</u>	91 (91,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,175$
Состояние средней степени тяжести Абс. (%)	<u>35 (30,4%) *</u>	<u>11 (9,3%)</u>	7 (7,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,71$
Тяжелое состояние Абс. (%)	<u>24 (20,8%) *</u>	<u>8 (6,8%)</u>	2 (2,0%)	$p_1 = 0,004$ $p_2 = 0,18$
Реанимационные мероприятия в родильном зале Абс. (%)	<u>20 (17,4%) *</u>	6 (5,1%)	5 (5,0%)	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,78$
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Состояние при рождении и антропометрические данные новорождённых основной группы в первые сутки жизни сопоставимы с данными контрольной группы. По сравнению с ретроспективной группой в основной группе исследования значимо больше детей находились в удовлетворительном состоянии, также значимо меньшему количеству новорождённых потребовалось проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, что вероятнее всего связано со

значимо меньшим процентом недоношенных детей в основной группе исследования.

Из родильного зала 110 (93,2%) детей основной группы были переведены в отделение новорождённых (ОН) под наблюдение врача-неонатолога, 8 (6,8%) детей для дальнейшего лечения - в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТ). Позже, в 1 сутки жизни, еще 3 (2,5%) ребенка основной группы в связи с ухудшением состояния были переведены из отделения новорождённых в ОРИТ.

В неонатальных отделениях Центра оценивалось клиническое состояние детей при визуальном осмотре по органам и системам. У 57 (48,3%) новорождённых основной группы ранняя неонатальная адаптация проходила без особенностей, в связи с чем дети были выписаны домой из отделения новорождённых с диагнозом по МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров»). У 50 (42,4%) новорождённых при наблюдении в отделении новорождённых возникли различные состояния, характерные для неонатального периода: 24 из них с выставленным диагнозом были выписаны домой под наблюдение педиатра по месту жительства, 26 (22,0%) детей были переведены в отделение патологии новорождённых и недоношенных детей (ОПННД) (таблица 3).

Таблица 3 – Перевод и выписка новорождённых

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Перевод в ОРИТ в 1 с.ж. Абс. (%)	<u>32 (27,8%) *</u>	<u>11 (9,3%)</u>	7 (7,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,71$
Перевод из ОН в ОПННД Абс. (%)	20 (17,4%)	26 (22,0%)	15 (15,0%)	$p_1 = 0,37$ $p_2 = 0,19$
Выписано из ОН домой Абс. (%)	<u>63 (54,8%) *</u>	<u>81 (68,7%)</u>	78 (78,0%)	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,12$
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Таким образом, значительно меньшее количество детей основной группы при сравнении с ретроспективной группой потребовало перевода в ОРИТ за время наблюдения в Центре ($p < 0,001$) и значительно большее число детей было выписано домой под наблюдение педиатра без перевода в профильные отделения ($p = 0,03$). Однако обращает на себя внимание то, что в основной группе число переводов детей в отделение патологии новорождённых больше, чем в ретроспективной. Увеличение данного показателя могло возникнуть из-за необходимости перевода детей в ОПНД в связи с состоянием матери и невозможностью родственников забрать ребенка домой.

Всего во время госпитализации врождённая инфекция, специфичная для перинатального периода, была выявлена у 16 (13,6%) новорождённых основной группы (у 8 детей – врождённая пневмония, у 5 детей – инфекция мочевыводящих путей, у 3 новорождённых – острый ринит/отит). У 1 из них, глубоко недоношенного новорождённого (30 недель гестации), был выставлен диагноз «Микоз кишечника, вызванный *M. furfur*», еще у 1 ребенка с пневмонией развился спонтанный пневмоторакс.

У 2 детей с дыхательными нарушениями после получения отрицательных результатов обследования на инфекционную патологию были выставлены диагнозы: «Респираторный дистресс-синдром» - 1, «Транзиторное тахипноэ новорождённых» - 1. Также у 1 недоношенного ребенка был выставлен диагноз «Апноэ недоношенных».

У 8 (6,8%) детей в раннем неонатальном периоде развился геморрагический синдром: у 6 детей – в виде кровоизлияния в кожу, у 1 ребенка – легочное кровотечение, которое сочеталось с ателектазом правого и левого легкого, у 1 ребенка – желудочное кровотечение.

В основной группе у 18 (15,3%) детей была диагностирована гипербилирубинемия, потребовавшая проведения фототерапии.

Нарушения центральной нервной системы (ЦНС) были диагностированы у 3 (2,5%) недоношенных новорождённых основной группы. Нозологические формы заболеваний ЦНС у детей включали: у 1 ребенка – гипоксически-ишемическое

поражение ЦНС I степени, у 1 ребенка – синдром мышечной дистонии, еще у 1 ребенка с выполненным МРТ была диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция.

У 2 (1,7%) недоношенных детей основной группы был выставлен диагноз – Некротизирующий энтероколит у плода и новорожденного (НЭК) 1 стадии. Дискинезия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или срыгивания новорождённых наблюдались у 7 (5,9%) детей основной группы.

Также из стационара были выписаны дети: с диагнозом «киста оболочек пуповины» - 1 ребенок основной группы, с параличом Дюшена Эрба - 1 ребенок, с грыжей белой линии живота - 1 ребенок, с врождённым неопухолевым невусом - 1 ребенок.

Данные сравнения особенностей неонатальной адаптации до выписки из стационара основной группы с ретроспективной и контрольной группами описаны в таблице 4.

Таблица 4 – Спектр патологических состояний новорождённых детей во время наблюдения в родовспомогательном учреждении

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Летальный исход Абс. (%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$p_1 = 0,99$
Инфекционная патология				
Врождённая инфекция, специфичная для перинатального периода, в том числе Абс. (%)	22 (18,6%)	16 (13,6%)	6 (6,0%)	$p_1 = 0,25$ $p_2 = 0,11$
Сепсис новорождённых Абс. (%)	3 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$p_1 = 0,23$
Врождённая пневмония Абс. (%)	15 (13,0%)	8 (6,8%)	3 (3,0%)	$p_1 = 0,17$ $p_2 = 0,34$
Инфекция мочевыводящих путей Абс. (%)	2 (1,7%)	5 (4,2%)	2 (2,0%)	$p_1 = 0,46$ $p_2 = 0,58$
Острый ринит /отит Абс. (%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	1 (1,0%)	$p_1 = 0,26$ $p_2 = 0,74$

Продолжение Таблицы 4

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Инфекция специфичная для перинатального периода, неуточненная Абс. (%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,47
Заболевания бронхолегочной системы				
Транзиторное тахипноэ новорождённых Абс. (%)	4 (3,5%)	1 (0,8%)	1 (1,0%)	p ₁ = 0,35 p ₂ = 0,55
Респираторный дистресс- синдром Абс. (%)	<u>8 (7,0%) *</u>	<u>1 (0,8%)</u>	3 (3,0%)	p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,50
Ателектаз Абс. (%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,99 p ₂ = 0,93
Пневмоторакс Абс. (%)	1 (0,9%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,49 p ₂ = 0,93
Апноэ недоношенных Абс. (%)	2 (1,7%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,98 p ₂ = 0,93
Геморрагический синдром				
Геморрагический синдром, в том числе: Абс. (%)	12 (10,4%)	8 (6,8%)	2 (2,0%)	p ₁ = 0,45 p ₂ = 0,18
Легочное кровотечение Абс. (%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,99 p ₂ = 0,93
Желудочное кровотечение Абс. (%)	5 (4,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,20 p ₂ = 0,93
Кровоизлияние в кожу Абс. (%)	7 (6,1%)	6 (5,1%)	2 (2,0%)	p ₁ = 0,96 p ₂ = 0,40
Гипербилирубинемия				
Гемолитическая болезнь Абс. (%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	p ₁ = 0,46 p ₂ = 0,93
Гипербилирубинемия Абс. (%)	<u>35 (30,4%) *</u>	<u>18 (15,3%)</u>	8 (8,0%)	p ₁ = 0,01 p ₂ = 0,15
Заболевания ЦНС				
Неонатальные судороги Абс. (%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,99
Церебральная ишемия Абс. (%)	6 (5,2%)	1 (0,8%)	1 (1,0%)	p ₁ = 0,12 p ₂ = 0,55
Перивентрикулярная лейкомаляция Абс. (%)	1 (0,9%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,49 p ₂ = 0,93
Синдром мышечной дистонии Абс. (%)	<u>8 (7,0%) *</u>	<u>1 (0,8%)</u>	0 (0,0%)	p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,93

Продолжение Таблицы 4

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Патологии органов ЖКТ				
Дискинезия ЖКТ/ срыгивания новорождённых Абс. (%)	<u>21 (18,3%) *</u>	<u>7 (5,9%)</u>	3 (3,0%)	p ₁ = 0,008 p ₂ = 0,48
НЭК 1 ст. Абс. (%)	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,49 p ₂ = 0,55
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

В основной группе при сравнении с ретроспективной значимо реже возникал респираторный дистресс-синдром, значимо меньше был диагностирован синдром мышечной дистонии, значимо реже выявлялась гипербилирубинемия, дискинезия ЖКТ/срыгивания новорождённого в связи с меньшим количеством недоношенных и поздних недоношенных новорождённых.

Для лечения выявленной патологии в составе комплексной терапии, новорождённым была оказана специализированная помощь, представленная в таблице 5.

Таблица 5 – Оказание медицинской помощи в родовспомогательном учреждении

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Трансфузия компонентов крови Абс. (%)	<u>14 (12,2%) *</u>	<u>4 (3,4%)</u>	2 (2,0%)	p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,83
Респираторная терапия Абс. (%)	<u>27 (23,5%) *</u>	<u>10 (8,5%)</u>	7 (7,0%)	p ₁ = 0,002 p ₂ = 0,88
Заместительная сурфактантная терапия Абс. (%)	7 (6,1%)	4 (3,4%)	2 (2,0%)	p ₁ = 0,51 p ₂ = 0,83
Дренирование плевральной полости Абс. (%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	p ₁ = 0,99 p ₂ = 0,93
Кардиотоническая/ вазопрессорная терапия Абс. (%)	9 (7,8%)	5 (4,2%)	2 (2,0%)	p ₁ = 0,38 p ₂ = 0,58

Продолжение Таблицы 5

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Антибактериальная терапия Абс. (%)	26 (22,0%)	16 (13,6%)	7 (7,0%)	$p_1 = 0,07$ $p_2 = 0,18$
Противогрибковая терапия Абс. (%)	4 (3,5%)	2 (1,7%)	2 (2,0%)	$p_1 = 0,66$ $p_2 = 0,74$
Диуретическая терапия Абс. (%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)	$p_1 = 0,98$ $p_2 = 0,31$
Фототерапия Абс. (%)	<u>34 (29,6%) *</u>	<u>18 (15,3%)</u>	8 (8,0%)	$p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,15$
Парентеральное питание Абс. (%)	<u>28 (24,3%) *</u>	<u>6 (5,1%)</u>	5 (5,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,78$
Энтеральное питание через желудочный зонд Абс. (%)	<u>30 (26,1%) *</u>	<u>5 (4,2%)</u>	2 (2,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,58$
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Согласно представленным данным дети основной группы по сравнению с ретроспективной в процессе госпитализации значительно меньше нуждались в трансфузии компонентов крови, проведении респираторной терапии, фототерапии, парентеральном питании и энтеральном питании через зонд, что соответствует структуре заболеваемости данных групп детей, описанной выше. Оказание медицинской помощи детям основной группы сопоставимо с показателями контрольной группы по всем показателям.

В Центре всем детям исследования было проведено клиничко-лабораторное обследование на 2 сутки после рождения. По результатам клинического анализа крови гематологические нарушения были выявлены у 25 (21,2%) детей основной группы: анемия - у 20 (16,9%) новорождённых, нейтропения - у 4 (3,4%) детей, тромбоцитопения - у 1 (0,8%) ребенка. Результаты клинического анализа крови: уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, эритроцитов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты клинического анализа крови новорождённых

	Ретроспективная группа (n=115) Sysmex XT 4000i	Основная группа (n=118) Sysmex XS 800-I/ Sysmex XN-350	Контрольная группа (n=100) Sysmex XS 800-I/ Sysmex XN-350	p
Гематологические нарушения по клиническому анализу крови, в том числе Абс. (%)	17 (14,8%)	<u>25 (21,2%)</u>	<u>10 (10,0%) *</u>	p ₁ = 0,20 p ₂ = 0,03
Анемия	13 (11,3%)	<u>20 (16,9%)</u>	<u>7 (7,0%) *</u>	p ₁ = 0,30 p ₂ = 0,03
Тромбоцитопения	3 (2,6%)	1 (0,8%)	1 (1,0%)	p ₁ = 0,60 p ₂ = 0,55
Нейтропения	1 (0,9%)	4 (3,4%)	2 (2,0%)	p ₁ = 0,38 p ₂ = 0,83
Показатели периферической крови новорождённых на 2 с.ж.				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Ме [Q1 - Q3]	16,7 [12,9 –19,9]	12,6 [10,7–15,5]	13,0 [8,0-15,7]	p ₂ = 0,14
Эритроциты, 10 ¹² /л Ме [Q1 - Q3]	5,1 [4,6 –5,4]	<u>4,9</u> <u>[4,4 –5,2]</u>	<u>5,2</u> <u>[4,9 -5,8] *</u>	p ₂ <0,001
Гемоглобин, г/л Ме [Q1 - Q3]	182,5 [168,2–201,8]	<u>173,0</u> <u>[160,0 –188,0]</u>	<u>184,0</u> <u>[170,0-202,0] *</u>	p ₂ = 0,004
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Ме [Q1 - Q3]	288,0 [234,0–346,3]	308,0 [242,0–351,0]	290,5 [245,5-320,0]	p ₂ = 0,29
Нейтрофилы сегментоядерные, % Ме [Q1 - Q3]	58,0 [50,0–64,0]	53,0 [49,5 –60,0]	54,0 [47,0-61,5]	p ₂ = 0,87
Лимфоциты, % Ме [Q1 - Q3]	28,0 [22,0 –33,8]	30,0 [25,0 –36,0]	30,0 [22,5–37,0]	p ₂ = 0,94
Моноциты, % Ме [Q1 - Q3]	9,0 [7,3–11,0]	10,0 [9,0 –12,0]	10,5 [9,0-12,0]	p ₂ = 0,80
Примечание: p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

В таблице представлены результаты клинического анализа крови для 3 групп новорождённых: ретроспективной, основной и контрольной. Однако показатели в ретроспективной и основной группах не подвергались статистическому сравнению в связи с разницей поколений и настроек анализаторов (Sysmex XT 4000i и Sysmex XS 800-I/ Sysmex XN-350), на которых проводилась обработка анализа крови.

Обращает на себя внимание значимо большее количество детей с диагностированной анемией по клиническому анализу крови, что повлияло на значения медиан гемоглобина и эритроцитов, в основной группе по сравнению контрольной. Важно отметить, что анемия у 19 из 20 новорождённых основной группы была легкой степени и не требовала специального лечения (трансфузия эритроцитарной массы понадобилась 1 глубоко недоношенному ребенку 30 недель гестации, рождённому у матери с лимфомой Ходжкина).

Матери 16 детей с анемией из основной группы (80,0%) получали химиотерапию (от 1 до 7 курсов, различные схемы), в результате проведения которой у 10 из них (50,0%) была диагностирована анемия во время беременности. Результаты статистического сравнения показали, что возникновение анемии у детей основной группы не было значимо связано с наличием химиотерапевтического лечения ($p = 0,85$) или анемией у матери ($p = 1,0$).

По результатам анализа особенностей течения неонатального периода у детей с диагностированной анемией установлено, что 9 новорождённых основной группы родились недоношенными, и у 7 из них в раннем неонатальном периоде была диагностирована инфекционная патология. У 3 доношенных новорождённых анемия также сочеталась с инфекционным процессом. Так недоношенность и инфекционная патология являлись статистически значимыми факторами риска для развития анемии у новорождённых основной группы ($p = 0,01$ и $0,02$ соответственно).

Таким образом, только 8 доношенным детям основной группы в качестве основного диагноза была выставлена врождённая анемия (P61.4 по МКБ-10). В контрольной группе врождённая анемия была выставлена в качестве основного диагноза у 5 новорождённых (еще у 2 детей анемия была ассоциирована с инфекционной патологией). При сравнении количества доношенных детей с анемией без сопутствующей патологии в основной (8 детей – 6,8%) и контрольной (5 детей – 5,0%) группах значимых различий выявлено не было ($p = 0,58$).

В результате значимо больший процент детей с анемией можно объяснить большим количеством недоношенных детей и детей с инфекционной патологией в основной группе, а не онкологическим заболеванием и химиотерапией матерей.

Всем детям исследования в Центре на 2-3 сутки жизни был проведен комплекс исследований скринингового характера с целью исключения критических врождённых пороков сердца (ВПС), который во всех случаях дал отрицательный результат. На 3 сутки жизни детям также проводилось исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии (аудиологический скрининг). Ни один ребенок из исследования не был отнесен к группе риска по развитию тугоухости по результатам скрининга.

При наличии показаний врачами также было назначено дополнительное инструментальное обследование: УЗИ головного мозга (нейросонография (НСГ)), эхокардиография (ЭХО-КГ), УЗИ органов брюшной полости и почек (УЗИ ОБП). По результатам проведенных УЗИ в основной группе: по нейросонографии у 7 (5,9%) детей были обнаружены внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1 степени, по ЭХО-КГ у 1 (0,8%) ребенка отмечался дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), у 7 (5,9%) – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), по УЗИ органов брюшной полости и почек у 1 (0,8%) ребенка была обнаружена пиелозктазия, у 1 (0,8%) – мегауретер, у 1 (0,8%) ребенка – крипторхизм. Сравнение результатов инструментального обследования основной группы с ретроспективной и контрольной представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Спектр патологических состояний, выявленный по результатам инструментального обследования новорождённых

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
ВЖК 1 степени по НСГ Абс. (%)	<u>17 (14,8%) *</u>	<u>7 (5,9%)</u>	4 (4,0%)	p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,74
ДМЖП по ЭХО-КГ Абс. (%)	2 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (1,0%)	p ₁ = 0,99 p ₂ = 0,55
ДМПП по ЭХО-КГ Абс. (%)	5 (4,3%)	7 (5,9%)	4 (4,0%)	p ₁ = 0,80 p ₂ = 0,74
Нарушения мочеполовой системы по УЗИ ОБП Абс. (%)	5 (4,3%)	3 (2,5%)	3 (3,0%)	p ₁ = 0,69 p ₂ = 0,83
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

По результатам проведенного инструментального обследования у новорождённых основной группы по сравнению с ретроспективной значимо реже диагностировались ВЖК 1 степени по нейросонографии. Остальные показатели сопоставимы между группами.

Итоги госпитализации новорождённых представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Итоги госпитализации новорождённых

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Здоров Абс. (%)	<u>19 (16,5%) *</u>	<u>57 (49,6%)</u>	52 (52,0%)	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,68
ПКВ при выписке Me [Q1 - Q3]	38/2 [37/0–39/3]	38/1 [37/4–38/6]	38/5 [37/5–39/4]	p ₁ = 0,88 p ₂ = 0,32
Масса при выписке Me [Q1 - Q3]	2746 [2465–3084]	2739 [2502–3025]	2845 [2420–3220]	p ₁ = 0,44 p ₂ = 0,09
Количество дней госпитализации Me [Q1 - Q3]	<u>6,5 [4-12] *</u>	<u>5 [4-8]</u>	5 [3-8]	p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,89
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Процент новорождённых с диагнозом по МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров») при выписке в основной группе (49,6%) значимо выше ($p < 0,001$) аналогичного показателя ретроспективной группы (16,5%). При этом данный процент (49,6%) основной группы соответствует проценту детей с диагнозом «Здоров» из контрольной группы (52,0%) ($p = 0,428$).

По итогам госпитализации у детей основной группы длительность стационарного наблюдения и лечения после рождения оказалась значимо ниже, чем у детей из ретроспективной группы (5 и 6,5 дней соответственно, $p = 0,02$).

На основании полученных результатов, нами была посчитана мера ассоциации – отношение шансов выписки ребенка с диагнозом по МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров») при пролонгировании беременности у женщин с онкологическими заболеваниями. В итоге шансы выписки ребенка из родильного дома с диагнозом «Здоров» в основной группе со значимо большим процентом пролонгированных беременностей до доношенного срока в 4,7 раз выше (ДИ: 2,56 – 8,69), чем в ретроспективной группе.

Таким образом, пролонгирование беременности у матерей с онкологическими заболеваниями положительно повлияло на перинатальные исходы. В основной группе исследования по сравнению с ретроспективной значимо чаще рождались дети в удовлетворительном состоянии. У детей основной группы в процессе госпитализации значимо реже был диагностирован респираторный дистресс-синдром, синдром мышечной дистонии, реже возникала гипербилирубинемия, дискинезия ЖКТ/срыгивания новорождённого и выявлялись ВЖК 1 степени по нейросонографии, в связи с меньшим количеством недоношенных и поздних недоношенных новорождённых. Дети в основной группе достоверно меньше требовали госпитализации в ОРИТ и оказания специализированной медицинской помощи: респираторной терапии, трансфузии компонентов крови, парентерального питания и энтерального питания через зонд.

У матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности все еще значимо больше процент преждевременного

родоразрешения по сравнению с контрольной группой. У детей основной группы значимо чаще выявляется анемия легкой степени по результатам клинического анализа крови по сравнению с детьми контрольной группы, что связано с течением инфекционного процесса у данной категории новорождённых и большим количеством недоношенных детей. Остальные показатели, характеризующие особенности течения неонатального периода детей основной группы исследования были сопоставимы с показателями детей, рождённых у матерей без онкологического заболевания.

3.2. Вскармливание детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности

Учитывая отсутствие рекомендаций по сохранению лактации у матерей с онкологическими заболеваниями, вопрос о грудном вскармливании новорождённых должен решаться группой специалистов индивидуально для каждой пациентки. Основным специалистом, определяющим показания и противопоказания к сохранению лактации, является онколог, который определяет временные промежутки проведения курсов химиотерапевтического лечения пациентки во время беременности и после родоразрешения. Вопрос возможности проведения грудного вскармливания решается, учитывая важность грудного вскармливания как для ребенка, так и для матери [123].

В онлайн-опросе по возможностям грудного вскармливания у женщин с онкологическими заболеваниями и химиотерапией, проведенном в рамках исследования, принял участие 91 врач из различных регионов Российской Федерации: 17 онкологов, 20 акушеров-гинекологов и 54 врача-неонатолога. Результаты опроса представлены в таблице 9 и приложении А.

Таблица 9 – Результаты опроса специалистов по вопросам вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности

Рекомендуете ли Вы грудное вскармливание пациентке с онкологическим заболеванием?	ДА	НЕТ
При онкологическом заболевании в ремиссии	82 (90,1%)	9 (9,9%)
При завершении химиотерапевтического лечения за месяц до родоразрешения и без химиотерапии после родоразрешения	73 (80,2%)	18 (19,8%)
При необходимости химиотерапевтического лечения после родоразрешения	14 (15,4%)	77 (84,6%)
При раке молочной железы	66 (72,5%)	25 (27,5%)
При раке молочной железы и запланированном химиотерапевтическом лечении после родов, при выдерживании паузы в грудном вскармливании после курса химиотерапии	20 (22,0%)	71 (78,0%)
При рекомендации врачом-онкологом грудного вскармливания (из 74 специалистов)	43 (58,1%)	31 (41,9%)* *будут ориентироваться на режим лечения пациентки с онкологическим заболеванием

По результатам опроса медицинских работников, более 90% (82 врача) врачей рекомендуют грудное вскармливание новорождённого, если у матери онкологическое заболевание в стадии ремиссии. 80% (73 врача) опрошенных рекомендуют матери кормить грудью, если химиотерапевтическое лечение завершилось за месяц до родов и не будет продолжаться после родов. Если после родов все же планируется проведение химиотерапии, то только 15% врачей (14 специалистов) рассматривают возможность грудного вскармливания, при этом распределение не зависит от специализации врача.

Так как рак молочной железы является самым часто диагностируемым раком во время беременности, в нашем исследовании врачам отдельно было предложено ответить на вопрос про отношение к грудному вскармливанию у женщин с данным злокачественным новообразованием. Процент врачей, рассматривающих возможность грудного вскармливания у пациенток с раком молочной железы без

химиотерапии после родов, был ниже, чем при других онкологических заболеваниях, и составил 72,5% (66 врачей). Другие 27,5% (25 человек) специалистов назначили бы подавление лактации. При этом только 22% (20 человек) врачей рекомендовали бы грудное вскармливание женщинам с раком молочной железы при запланированном химиотерапевтическом лечении после родов, при выдерживании паузы в грудном вскармливании после курса химиотерапии.

Так как онкологическое заболевание во время беременности относится к мультидисциплинарной проблеме, и все аспекты ведения данной группы пациенток должны рассматриваться совместно группой врачей различных специальностей, последним вопросом в нашем опросе был следующий: «Если врач онколог при формировании схем лечения пациентки, рекомендует ей грудное вскармливание, Ваши действия?». Больше половины неонатологов и акушеров-гинекологов (58,1% – 43 врача) также рекомендуют грудное вскармливание данной матери, еще 41,9% (31 врач) опрошенных будут ориентироваться на режим лечения пациентки с онкологическим заболеванием. Ни один из врачей акушеров-гинекологов и неонатологов при существующей рекомендации онколога о возможности грудного вскармливания не назначил подавление лактации.

В рамках решения данной задачи нами также был проведен анализ особенностей вскармливания новорождённых, и возможность сохранения лактации у матерей с раком молочной железы, раком шейки матки и онкогематологическими заболеваниями во время беременности.

Для оценки возможности поддержки грудного вскармливания и разработки критериев сохранения лактации у женщин с онкологическими заболеваниями и химиотерапией, вопросу вскармливания уделялось отдельное внимание лечащих врачей. Во время проведения основной части исследования с 2021 по 2024 гг. специалисты Центра: онколог, акушер-гинеколог, врач-неонатолог и консультант по грудному вскармливанию работали индивидуально с каждой пациенткой с онкологическим заболеванием, начиная с 3 триместра беременности и в послеродовом периоде. С пациентками обсуждались преимущества грудного

вскармливания для развития новорождённого и здоровья матери, проводилась консультация о возможности сохранения лактации в зависимости от особенностей лечения пациентки в послеродовом периоде, при сохранении лактации давались рекомендации о по правильному прикладыванию к груди для наиболее комфортного процесса кормления ребенка грудью.

В итоге, с учетом проведения последнего курса химиотерапии не позднее 3 недель до родоразрешения или отсутствия химиотерапевтического лечения во время беременности, вскармливание грудным молоком новорождённых сразу после родов было возможно у 113 из 116 матерей основной группы. Это дало возможность получить молозиво при рождении и в первые сутки жизни 115 (97,5%) новорождённым основной когорты. Однако в дальнейшем большинство новорождённых (85 детей (72,0%)) были переведены на искусственное вскармливание. Всего после родоразрешения лактация было подавлена у 73-х матерей с раком молочной железы, 8 матерей с лимфомами и 4 матерей с раком шейки матки. Абсолютные показания к подавлению лактации, связанные с необходимостью дальнейшей терапии основного заболевания после родов, были у 61 (50,8%) пациентки – 56 матерям с раком молочной железы и 3 матерям с онкогематологическими заболеваниями после родоразрешения была продолжена химиотерапия, еще 2 матерям с раком молочной железы была назначена гормональная терапия.

Лактация также была подавлена у 3 (2,5%) матерей (2 – с раком шейки матки и 1 – с онкогематологическим заболеванием) с временным окном последнего курса химиотерапии и родоразрешением менее 3 недель, в том числе из-за тяжести состояния их недоношенных новорождённых, переведенных из родильного зала в ОРИТ.

У 2 (1,7%) пациенток с раком молочной железы лактация была подавлена после консультации онколога Центра, в связи с особенностями онкологического заболевания – локализацией опухоли в протоках молочной железы близко к ареоле и соску. Подавление лактации у 5 (4,2%) матерей с раком молочной железы было также выполнено в связи с объективными трудностями вскармливания и риском

лактостаза после операции мастэктомии во время беременности или в послеродовом периоде. Объективными причинами подавления лактации у 2 (1,7%) пациенток с онкогематологическими заболеваниями являлась тяжесть основного заболевания матери и сопутствующие осложнения, требующие длительной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также перевода в специализированный стационар.

Желание самой пациентки явилось причиной подавления лактации у 8 (5,9%) матерей во основной группе исследования: у 4-х матерей с раком молочной железы, у 2 матерей с онкогематологическими заболеваниями и у 2 матерей с раком шейки матки. Пациентки сообщали о страхе перед возможным воздействием непосредственно онкологического заболевания и препаратов химиотерапии на организм новорождённого. 4 (3,4%) матери с раком молочной железы без необходимости химиотерапевтического лечения после родов, при подавлении лактации руководствовались рекомендациями лечащих врачей-онкологов из других стационаров (таблица 10).

Таблица 10 – Причины подавления лактации у матерей основной группы

	Рак молочной железы (n=75)	Рак шейки матки (n=29)	Онкогемато- логические заболевания (n=14)
Терапия основного заболевания после родов	58 (77,3%)	-	3 (21,4%)
Особенности онкологического заболевания матери	2 (2,7%)	-	-
Риск лактостаза после операции	5 (6,7%)	-	-
Состояние матери	-	-	2 (14,2%)
Состояние новорождённого	-	2 (6,9%)	1 (7,1%)
Желание пациентки	4 (5,3%)	2 (6,9%)	2 (14,2%)
Рекомендации лечащего врача-онколога	4 (5,3%)	-	-

Всего грудное молоко матери за время наблюдения в стационаре получали 33 (28,0%) новорождённых основной группы исследования: 2 детей, рождённых у матерей с раком молочной железы, 6 детей – у матерей с лимфомой и 25 детей у

матерей с раком шейки матки. 3 (2,5%) детей (1 – у матери с раком молочной железы, 2 – у матерей с лимфомой) при этом были на исключительно грудном вскармливании, а докорм в родильном доме был назначен 30 (25,4%) новорождённым.

25 детей, рождённых у матерей с раком шейки матки, были на смешанном вскармливании в связи с раздельным пребыванием новорождённого и матери (все женщины после родоразрешения были переведены для дальнейшего обследования и лечения в отделение инновационной онкологии и гинекологии). При выписке всем новорождённым данной группы было рекомендовано грудное вскармливание. Докорм был назначен 1 новорождённому у пациентки с раком молочной железы и 2 детям у пациенток с лимфомой Ходжкина в связи с гипогалактией у матерей, также смесь дополнительно к грудному молоку получали 2 новорождённых из двойни у матери с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Распределение способов вскармливания новорождённых основной группы в родильном доме представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Способы вскармливания новорождённых основной группы

	Рак молочной железы (n=75)	Рак шейки матки (n=29)	Онкогематологические заболевания (n=14)	Всего (n=118)
Молозиво в 1 с.ж.	75 (100,0%)	27 (93,1%)	13 (92,9%)	115 (97,5%)
Грудное вскармливание	1 (1,3%)	0	2 (14,3%)	3 (2,6%)
Смешанное вскармливание	1 (1,3%)	25 (86,2%)	4 (28,6%)	30 (25,4%)
Искусственное вскармливание	73 (97,4%)	4 (13,8%)	8 (57,1%)	85 (72,0%)

Данные основной группы 118 детей и их матерей сравнивались с данными, полученными при анализе медицинской документации ретроспективной группы 115 новорождённых и их матерей, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2016 по 2019 год.

При анализе особенностей вскармливания ретроспективной группы было установлено, что 107 из 115 новорождённых (93,0%) были на искусственном

вскармливании с рождения. При этом все дети, рождённые у матерей с раком молочной железы и раком шейки матки, вскарммливались адаптированными смесями.

8 (7,8%) детей, рождённых у матерей с онкогематологическими заболеваниями, получали грудное молоко: 6 (5,2%) детей были на смешанном вскармливании в связи с необходимостью госпитализации матери в отделение реанимации интенсивной терапии после родов или гипогалактией, 2 (1,7%) новорождённых были исключительно на грудном вскармливании после родов.

Согласно проанализированной документации, необходимость проведения дальнейшей химиотерапии в послеродовом периоде была причиной для подавления лактации у матерей 50 (43,4%) новорождённых ретроспективной группы. У 1 (0,9%) ребенка грудное вскармливание было невозможным в связи с оперативным вмешательством матери – радикальной двусторонней мастэктомией. «Онкологическое заболевание матери», согласно документам, было показанием для подавления лактации матери еще у 32 (27,8%) новорождённых. Необходимо отметить, что у 24 (20,9%) детей, причина подавления лактации у матери не была описана отдельно в медицинской документации и, вероятно, была также обусловлена «анамнезом женщины» и общепринятой тактикой подавления лактации у данной категории пациенток.

Таким образом, при сравнении ретроспективной и основной групп исследования, было установлено, что количество детей (33 из 118 детей (28,0%)), получающих грудное молоко в группе 2021-2024 года, значительно отличается от количества детей (8 из 115 детей (7,0%)), получающих молоко матери до 2020 года ($p < 0,001$). Однако данный показатель значительно отличается в основном за счет сохранения лактации у женщин с раком шейки матки основной группы, которым химиотерапия после родоразрешения не проводилась.

В контрольной группе исследования из 100 новорождённых: 64 детей (64,0%) были на исключительно грудном вскармливании за время наблюдений в стационаре, 31 (31,0%) ребенку был назначен докорм, еще 5 (5,0%) детей не получали грудное молоко и были на искусственном вскармливании. Основными

причинами назначения докорма в контрольной группе были раздельное пребывание новорождённого матери после оперативного родоразрешения или гипогалактия матери. Причинами для подавления лактации в 1 случае послужила необходимость перевода новорождённого на парентеральное питание в ОРИТ, и в 4 случаях – желание женщины.

По результатам сравнительного анализа данных основной и контрольной группы, дети у матерей с онкологическими заболеваниями значимо реже получают грудное молоко, чем дети контрольной группы (28,0% и 95,0% соответственно, $p < 0,001$). Результаты сравнения особенностей вскармливания в основной, ретроспективной и контрольной группах представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты сравнения особенностей вскармливания в группах исследования

	Ретроспективная группа (n=115)	Основная группа (n=118)	Контрольная группа (n=100)	p
Искусственное вскармливание	107 (93,0%)	85 (72,0%)	5 (5,0%)	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Грудное и смешанное вскармливание	<u>8 (7,0%) *</u>	<u>33 (28,0%)</u>	<u>95 (95,0%) *</u>	
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении основной и ретроспективной групп p ₂ – уровень значимости при сравнении основной и контрольной групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Таким образом, дети основной группы значимо чаще получали грудное молоко по сравнению с новорождёнными ретроспективной группы. Однако увеличить процент грудного вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности до сопоставимого с контрольной группой на данном этапе не представляется возможным в связи с объективными причинами: несовместимостью противоопухолевого лечения с грудным вскармливанием, тяжестью состояния матерей после родов, гипогалактией, тревожным состоянием женщин и нежеланием сохранения лактации. В связи с тем, что большинство новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями не получают грудное молоко, необходимо

оказывать помощь матерям в подборе адаптированных молочных смесей, с учетом гестационного возраста и конституциональных особенностей новорождённого, для обеспечения рационального искусственного вскармливания.

3.3. Особенности результатов обследования на наследственные болезни у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности

С целью раннего выявления, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, а также снижения летальности от наследственных заболеваний всем новорождённым детям исследования был проведен неонатальный скрининг (НС), по результатам которого ни один ребенок не был отнесен к группе риска врождённых и (или) наследственных заболеваний [139].

В 2023 году был введен расширенный неонатальный скрининг (РНС) на врождённые и (или) наследственные заболевания, включающий 36 заболеваний в соответствии с номенклатурой МКБ-10: 5 заболеваний, выявляемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) (включает в себя маркеры фенилкетонурии, галактоземии, врождённого гипотиреоза, муковисцидоза, адреногенитального синдрома); 29 наследственных болезней обмена веществ, выявляемых методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС); 2 наследственных заболевания (спинальная мышечная атрофия, первичные иммунодефициты), выявляемых молекулярно-генетическим методом. В исследовании расширенный неонатальный скрининг был проведен 37 детям основной группы и 50 детям контрольной группы.

По результатам расширенного неонатального скрининга 1 доношенный новорождённый основной группы, рождённый у матери с раком молочной железы и 2 курсами химиотерапии во время беременности, был отнесен в группу риска по развитию первичных иммунодефицитов с результатами KREC – 261,6 копий/ 10^5 клеток в пятне крови и TREC – 263,0 копий/ 10^5 клеток в пятне крови. По результатам подтверждающей диагностики иммунодефицит у новорождённого не

был подтвержден. Остальные дети основной и контрольной групп по результатам расширенного неонатального скрининга не были отнесены к группе риска врождённых и (или) наследственных заболеваний.

В рамках расширенного неонатального скрининга в группе наследственных болезней обмена веществ определяются концентрации ацилкарнитинов совместно с аминокислотами для оценки метаболизма карнитина и диагностики нарушений обмена жирных кислот, органических кислот и белкового обмена. Для более подробной характеристики и сравнительной оценки значений метаболитов крови нами были выбраны значения 43 метаболитов из полученных результатов расширенного неонатального скрининга: 11 аминокислот, 31 ацилкарнитин и Сукцинилацетон. Значения были получены из полных интерпретированных результатов скрининга 33 доношенных новорождённых основной группы, рождённых у матерей с химиотерапией во время беременности и сравнены со значениями из скрининга 50 детей контрольной группы. На момент взятия крови на скрининг все дети наблюдались в отделении новорождённых с предварительным диагнозом МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров»).

Проводилась сравнительная оценка значений выборок с расчетом медианы (Me) и 1 и 3 квартиля [Q1-Q3]. Анализ достоверности различий значений выборок, учитывая отсутствие нормального распределения, проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни. Результаты сравнения метаболитов крови представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Значения метаболитов крови у детей основной и контрольной групп по результатам расширенного неонатального скрининга

Метаболит (молярная концентрация в сухой капле крови)		Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=50)	p
Аланин	Ala	2578,33 [23,88 - 383,16]	321,45 [233,00 - 400,08]	p = 0,1353
Аргинин	Arg	2,78* [2,06 - 9,77]	8,75* [4,76 - 15,87]	p = 0,0004
Сукцинилацетон	SA	0,35* [0,28 - 0,58]	0,63* [0,39 - 0,84]	p = 0,0101
Лейцин/ изолейцин/ гидроксипролин	Leu	135,22 [114,02 - 146,59]	133,63 [113, 21 - 155,91]	p = 0,7447
Метионин	Met	24,22 [19,60 - 26,51]	24,75 [20,70 - 26,88]	p = 0,6252
Фенилаланин	Phe	62,19 [55,10 - 67,39]	62,35 [53,41 - 69,19]	p = 0,8305
Тирозин	Tyr	123,66 [90,83 - 151,59]	17,35 [84,59 - 153,71]	p = 0,4853
Валин	Val	108,97* [90,54 - 125,73]	127,31* [115,70 - 148,90]	p = 0,0003
Пролин	Pro	136,58* [121,27 - 194,41]	181,12* [146,93 - 212,81]	p = 0,0016
Цитруллин	Cit	9,87* [7,81 - 13,15]	14,82* [1,71 - 17,67]	p = 0,0004
Глицин	Gly	469,70* [42,93 - 547,58]	571,145* [466,26 - 668,71]	p = 0,0076
Орнитин	Orn	68,41* [54,99 - 84,67]	90,56* [74,24 - 102,91]	p = 0,0008
Свободный карнитин	C0	25,32* [19,19 - 30,45]	20,83* [16,08 - 26,43]	p = 0,0281
Ацетилкарнитин	C2	22,80 [18,62 - 28,52]	24,01 [17,37 - 27,27]	p = 0,9148
Пропионилкарнитин	C3	2,09 [1,57 - 3,09]	1,97 [1,56 - 2,53]	p = 0,3126
Бутирилкарнитин	C4	0,26* [0,20 - 0,34]	0,32* [0,27 - 0,42]	p = 0,0034
Малонилкарнитин/3- гидрокси-бутирилкарнитин	C3DC\C4OH	0,14 [0,10 - 0,19]	0,15 [0,12 - 0,21]	p = 0,2593
Изовалерилкарнитин	C5	0,12 [0,10 - 0,14]	0,11 [0,09 - 0,14]	p = 0,9516
Тигликарнитин	C5:1	0,01 [0,01 - 0,02]	0,01 [0,01 - 0,01]	p = 0,130
Метилмалонил-/3- гидрокси- изовалерилкарнитин	C5OH/C4DC	0,17 [0,14 - 0,20]	0,17 [0,13 - 0,19]	p = 0,5687

Продолжение Таблицы 13

Метаболит (молярная концентрация в сухой капле крови)		Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=50)	p
Глутарилкарнитин/3- гидрокси- гексаноилкарнитин	C5DC\C6OH	0,11 [0,09 - 0,15]	0,11 [0,10 - 0,16]	p = 0,1753
Гексаноилкарнитин	C6	0,05 [0,04 - 0,07]	0,05 [0,04 - 0,06]	p = 0,6469
Адилоилкарнитин	C6DC	0,12* [0,08 - 0,16]	0,16* [0,12 - 0,18]	p = 0,0077
Октаноилкарнитин	C8	0,05 [0,04 - 0,07]	0,06 [0,05 - 0,07]	p = 0,0685
Октеноилкарнитин	C8:1	0,04 [0,02 - 0,05]	0,03 [0,02 - 0,04]	p = 0,6926
Деканоилкарнитин	C10	0,07 [0,06 - 0,09]	0,07 [0,06 - 0,10]	p = 0,6847
Деценоилкарнитин	C10:1	0,04 [0,04 - 0,06]	0,05 [0,03 - 0,06]	p = 0,9460
Декадиеноилкарнитин	C10:2	0,01 [0,01 - 0,01]	0,01 [0,01 - 0,01]	p = 0,2874
Додеканоилкарнитин	C12	0,10 [0,07 - 0,17]	0,11 [0,09 - 0,16]	p = 0,2944
Додеценоилкарнитин	C12:1	0,06 [0,04 - 0,10]	0,08 [0,05 - 0,12]	p = 0,0859
Тетрадеканоилкарнитин	C14	0,26 [0,18 - 0,32]	0,27 [0,20 - 0,32]	p = 0,5762
Тетрадеценоилкарнитин	C14:1	0,12 [0,09 - 0,16]	0,14 [0,10 - 0,18]	p = 0,0897
Тетрадекадиеноилкарнитин	C14:2	0,02 [0,02 - 0,03]	0,02 [0,02 - 0,03]	p = 0,8204
3-Гидрокси- тетрадеканоилкарнитин	C14OH	0,02 [0,01 - 0,02]	0,01 [0,01 - 0,02]	p = 0,2920
Пальмитоилкарнитин	C16	3,35 [2,76 - 4,23]	3,84 [3,00 - 4,47]	p = 0,3521
Пальмитолеилкарнитин	C16:1	0,26 [0,21 - 0,33]	0,26 [0,19 - 0,32]	p = 0,8963
3-Гидрокси- гексадекеноилкарнитин	C16:1OH	0,04 [0,04 - 0,05]	0,04 [0,03 - 0,06]	p = 0,9315
3-Гидрокси- пальмитоилкарнитин	C16OH	0,02 [0,02 - 0,03]	0,02 [0,02 - 0,03]	p = 0,3094
Стеароилкарнитин	C18	0,93 [0,72 - 1,05]	0,99 [0,84 - 1,16]	p = 0,0967
Олеоилкарнитин	C18:1	1,45 [1,20 - 1,67]	1,56 [1,28 - 1,91]	p = 0,4075
Линолеилкарнитин	C18:2	0,21* [0,16 - 0,26]	0,19* [0,13 - 0,23]	p = 0,0441
3-Гидрокси- стеароилкарнитин	C18OH	0,01 [0,01 - 0,02]	0,01 [0,01 - 0,02]	p = 0,7363
Примечание: p – уровень значимости при сравнении с основной и контрольных групп * - значимые различия с основной группой исследования				

Таким образом, молярные концентрации в сухой капле крови аминокислот Аргинина, Валина, Пролина, Цитруллина, Глицина и Орнитина, были достоверно ниже у детей основной группы соответствующих концентраций аминокислот у детей контрольной группы.

Также достоверно ниже была концентрация Сукцинилацетона в сухой капле крови в основной группе исследования при сравнении с контрольной. Концентрации ацилкарнитинов: Свободного карнитина и Линолеилкарнитина в сухой капле крови оказалась достоверно выше у детей основной группы, а концентрации Адипоилкарнитина и Бутирилкарнитина значимо ниже в основной группе по сравнению с контрольной.

Полученные результаты могут указывать на влияние химиотерапии и онкологического заболевания матери на метаболизм плода и новорождённого в первые дни жизни, однако данные изменения могут быть транзиторными и не иметь значения для дальнейшего роста и развития ребенка. Учитывая важность метаболизма представленных аминокислот и ацилкарнитинов для здоровья человека, требуются дальнейшие исследования особенностей метаболитного спектра крови детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.

В рамках расширенного неонатального скрининга также проводится диагностика первичных иммунодефицитных состояний с анализом количественного определения ДНК TREC и KREC - побочных продуктов созревания Т- и В-клеточных рецепторов в клетках. Для подробной оценки возможных особенностей иммунного статуса детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, в раннем неонатальном периоде нами также были проанализированы уровни TREC и KREC, полученные в интерпретированных результатах расширенного неонатального скрининга.

Результаты сравнительного анализа уровней TREC и KREC (количество копий/ 10^5 клеток) в основной и контрольной группах (U-критерий Манна-Уитни) представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Уровни TREC и KREC в основной и контрольной группах по результатам расширенного неонатального скрининга

Аналит (копий/10 ⁵ клеток)	Основная группа (n=33)	Контрольная группа (n=50)	P
KREC	1234,27* [864,95 - 1815,20]	1932,59 [1211,43 - 3090,91]	p = 0,008
TREC	771,10 [615,30 - 143,48]	1147,24 [654,91 - 165,60]	p = 0,276
Примечание: p – уровень значимости при сравнении с основной и контрольных групп * - значимые различия с основной группой исследования			

При сравнительном анализе наблюдалось значимое снижение KREC (В-клеточное звено иммунитета) у детей из основной группы по сравнению с контрольной, в то время как уровни TREC значимо между группами не отличались.

Таким образом, по результатам проведенного неонатального и расширенного неонатального скрининга все дети, рождённые у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, были отнесены к группе «условно здоровых». При анализе метаболического спектра крови у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, были выявлены особенности молярных концентраций некоторых аминокислот, Сукцинилацетона и ацилкарнитинов по сравнению с детьми контрольной группы. У детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, по сравнению с детьми контрольной группы значимо ниже уровень KREC (В-клеточное звено иммунитета) в сухой капле крови.

3.4. Результаты полноэкзомного секвенирования у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности

В рамках прикладного научного исследования на базе Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России новорождённым в 2021-2022 гг. с согласия, подписанного матерью, проводилось полноэкзомное секвенирование по ДНК, выделенной из пуповинной крови новорождённых детей, которое представляет собой прочтение всех

кодирующих последовательностей экзонов генов и прилегающих интронных областей. При анализе экзона осуществлялся поиск генетических нарушений, связанных с высоким риском развития моногенных заболеваний, имеющих специфическое лечение и/или профилактику.

Всего полноэкзомное секвенирование в Центре было проведено у 8725 детей, из них у 70 детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности: у 50 детей матерей с раком молочной железы, у 18 детей матерей с раком шейки матки и у 2 детей матерей с онкогематологическими заболеваниями во время беременности. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных у детей генетических вариантов проводилась на основе рекомендаций ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) и их модификаций, а также российских рекомендаций по интерпретации данных, полученных методами высокопроизводительного секвенирования.

В образцах пуповинной крови 9 из 70 детей (12,9%), рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, были найдены вероятно патогенные или патогенные варианты в генах по результатам полноэкзомного секвенирования: у 1 ребенка матери с раком шейки матки и 8 детей матерей с раком молочной железы.

У ребенка, рождённого у матери с раком шейки матки во время беременности, был выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант в гене VWF, который представляет собой однонуклеотидную замену "А" на "С" в позиции 6,019,303 в хромосоме 12 (rs61750070 A>C), приводящий к замене аминокислоты в 1372 позиции белка (p.Ile1372Ser, NM_000552, rs61750070). Вариант описан в гетерозиготной форме у пациентов с болезнью Виллебранда 2В типа и неклассифицированным нарушением свертывания крови. Для патогенных вариантов в гене VWF описана неполная пенетрантность, а у пациентов – вариабельная клиническая картина. По совокупности сведений, вариант следует расценивать как вероятно патогенный [140]. Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной в будущем.

В образцах пуповинной крови 8 из 50 детей (16%), рождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности, были найдены патогенные ранее описанные гетерозиготные варианты нуклеотидной последовательности в онкогенах BRCA1, BRCA2, PALB2, MSH6.

Подробно структура обнаруженных патогенных вариантов детей у матерей с раком молочной железы представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Структура обнаруженных патогенных генетических вариантов по результатам секвенирования экзона у детей матерей с раком молочной железы

	Патогенный вариант в генах по результатам полноэкзомного секвенирования	Генетика матери	Онкологические заболевания в семье матери
Случай 1	BRCA1 Chr17: 43106487 T-G (NM_007294.4; c.181T>G; p.Cys61Gly)	BRCA 1 в области NM_007294.4	Наследственность отягощена (2-ая степень родства)
Случай 2	PALB2 Chr16:23634953-CA-C (NM_024675; p.Leu531fs)	Нет данных	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)
Случай 3	BRCA2 Chr13: 32379822-AT-A (NM_000059; p.His3010fs; rs80359742)	Нет данных	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)
Случай 4	BRCA1 Chr17: 43057062-T-TG (NM_007294; p.Gln1756ProfsTer74, rs80357906)	Нет данных	Наследственность не отягощена
Случай 5	PALB2 Chr16: c.509_510del (NM_024675.4; p.Arg170fs)	Нет данных	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)
Случай 6	MSH6 Chr2: 47803445-T-G, (NM_000179.3; p.Tyr1066Ter; rs199643502)	Нет BRCA мутации	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)
Случай 7	BRCA1 Chr17: 43093569-CT-C (NM_007294.4; p.Lys654SerfsTer47 rs80357522)	BRCA 1 в области NM_007294.4	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)
Случай 8	BRCA2 Chr13: c.6591_6592del (NM_000059.3, p.Glu2198AsnfsTer4, rs80359605).	Нет данных	Наследственность отягощена (1-ая степень родства)

Все полученные варианты описаны в гетерозиготной форме у пациенток с раком молочной железы и/или яичников. По совокупности сведений варианты следует расценивать как патогенные [137, 141, 142, 143, 144, 145].

Важно отметить, что 3 матерям из данной группы при установлении диагноза рака молочной железы проводилось определение генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников мутации генов BRCA1 и BRCA 2 (8 показателей) методом ПЦР, по результатам которого в 2 случаях были выявлены патогенные варианты в гене BRCA1, данный вариант был передан детям по аутосомно-доминантному типу наследования. Еще у 1 матери при генетическом обследовании не было выявлено BRCA мутации, однако по данным полноэкзомного секвенирования у новорождённого был выявлен патогенный вариант в гене MSH6, связанном с синдромом Линча и по последним литературным данным с наследственным раком молочной железы [146, 147].

При оценке семейного анамнеза у данной группы матерей были получены следующие результаты: в семьях 6 матерей онкологическими заболеваниями страдали родственники 1-ого порядка (у ближайших родственников были диагностированы рак молочной железы или рак желудка, или рак толстой кишки), в семье 1 матери онкологическое заболевание было диагностировано у родственника 2-ого порядка (бабушка – рак толстой кишки), по собранным данным у еще 1 матери наследственность по онкологическим заболеваниям неотягощена.

Таким образом, у других 42 (84,0%) из 50 детей, рождённых у матерей с раком молочной железы, по результатам полноэкзомного секвенирования не было найдено патогенных вариантов в онкогенах. 18 матерям детей с отсутствием патогенных вариантов в онкогенах по результатам полноэкзомного секвенирования также проводилось генетическое исследование методом ПЦР для выявления возможных мутаций BRCA: у 5 матерей из данной группы (38,5%) по результатам обследования был обнаружен патогенный вариант в гене BRCA1, а еще у 13 матерей мутации в генах BRCA не были найдены. При оценке семейного онкологического анамнеза матерей с раком молочной железы, у детей которых не было найдено патогенных вариантов в онкогенах по результатам полноэкзомного

секвенирования, у 18 из 42 – родственники первого порядка страдали онкологическими заболеваниями (рак молочной железы/ рак яичников/ рак желудка/ рак желчного пузыря/ рак легких/ меланома), еще в 5 семьях матерей с раком молочной железы онкологический диагноз был выставлен родственникам 2-ого порядка.

Результаты полноэкзомного секвенирования детей, рождённых у матерей с раком молочной железы, были сравнены с результатами детей из популяционной группы. В популяционной группе из 8655 детей, рождённых у матерей без анамнеза онкологического заболевания, у 27 (0,31%) были выявлены патогенные варианты в известных онкогенах: у 11 – в гене BRCA1, у 10 – в гене BRCA2, у 2 – в гене TP53, у 1 в гене PALB2, у 1 – в гене MSH6, у 1 – в гене MSH2, еще у 1 в гене PMS2. При этом 30% (8 из 27) матерей детей с обнаруженными патогенными вариантами в онкогенах сообщали об отягощенном семейном онкологическом анамнезе: рак молочной железы, рак яичников, рак прямой кишки, рак поджелудочной железы у родственника 1-ого и/или 2-ого порядка.

При расчете меры ассоциации шанс обнаружить патогенный вариант в онкогенах по результатам полноэкзомного секвенирования у детей, рождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности, в ~61,01 раз выше, чем у детей из популяционной группы (ДИ 95%: 26, 20 – 142,06) (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение результатов полноэкзомного секвенирования у детей матерей с раком молочной железы во время беременности и у детей из популяционной группы

Результат полноэкзомного секвенирования	Обнаружен патогенный вариант в онкогенах	Не обнаружен патогенный вариант в онкогенах
Дети у матерей с раком молочной железы во время беременности (n =50)	8 (16,0%)	42 (84,0%)
Дети из популяционной группы (n = 8675)	27 (0,3%)	8648 (99,7%)

Таким образом, дети, рождённые у матерей с онкологическими заболеваниями, в особенности с раком молочной железы, имеют высокий риск наследования патогенных вариантов в онкогенах высокой и умеренной пенетрантности.

3.5. Система консультирования семей и наблюдения за детьми, рождённым у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности

С учетом выявленных молекулярно-генетических особенностей детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности, требуется разработать алгоритм наблюдения за новорождёнными с консультированием их семей. Необходимо организовать систему сбора информации о состоянии здоровья данной категории детей в более старшем возрасте для принятия своевременных врачебных решений.

Нами предлагается дополнить алгоритм наблюдения детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, в раннем неонатальном периоде во время госпитализации в условиях родовспомогательного учреждения при удовлетворительном состоянии новорождённого (таблица 17). Алгоритм описывает подробную последовательность действий для врача-неонатолога при рождении ребенка в удовлетворительном состоянии у матери с онкологическим заболеванием и делает возможным выявление потенциального риска развития онкологического заболевания у ребенка в будущем.

На амбулаторном этапе несовершеннолетние пациенты не требуют активного динамического наблюдения по поводу развития онкологического заболевания. После 18 лет необходимо поощрять осведомленность пациентов, матери которых столкнулись с онкологическими заболеваниями, в особенности с раком молочной железы или раком яичников, во время беременности, о возможной наследственности и рисках развития злокачественного новообразования, рекомендовать медико-генетическое обследование (если обследование не было проведено ранее) и прохождение регулярного профилактического онкоскрининга.

Таблица 17 – Алгоритм наблюдения детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, в раннем неонатальном периоде во время госпитализации в родовспомогательном учреждении (при удовлетворительном состоянии новорождённого)

Клинический осмотр ¹	Осмотр врачом-неонатологом ежедневно при удовлетворительном состоянии новорождённого
	Консультация профильного специалиста при наличии медицинских показаний (внутренний регламент учреждения)
Лабораторные диагностические исследования	Клинический анализ крови в течение первых 3-х суток жизни
	Расширенный неонатальный скрининг ²
Инструментальные диагностические исследования	Инструментальные исследования при наличии показаний, определяемых лечащим врачом-неонатологом
	Комплекс исследований для диагностики врождённых пороков сердца (скрининг на критические и цианотичные врождённые пороки сердца)
	Исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии (аудиологический скрининг) ³
Профилактические и лечебные мероприятия	Внутримышечное введение витамина К в первые часы жизни ребенка
	Вакцинация против гепатита В и туберкулеза ⁴
Питание новорождённого	Рекомендации и консультирование по грудному вскармливанию детей, рождённых у матерей, которым не планируется проведение химиотерапевтического лечения после родоразрешения или которые находятся в стойкой ремиссии по онкологическому заболеванию (по согласованию с врачом-онкологом)
	Подбор искусственных смесей в соответствии со сроком гестации и особенностями состояния новорождённого
Дополнительные мероприятия	Молекулярно-генетическое исследование образцов крови пары мать-новорождённый для выявления патогенных генетических вариантов в онкогенах
	Генетическое консультирование семьи ребенка, рождённого у матери с онкологическим заболеванием во время беременности

¹ Порядок оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» утверждён приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н. или новые утвержденные версии порядка

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2022 г. N 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врождёнными и (или) наследственными заболеваниями»

³ Письмо Минздравсоцразвития России от 01.04.2008 г. № 2383-РХ «О проведении универсального аудиологического скрининга детей первого года жизни

⁴ Приказ Минздрава России от 06.12.2021 N 1122н (ред. от 12.12.2023) "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок"

Кроме алгоритма наблюдения в раннем неонатальном периоде мы предлагаем образец карты индивидуального наблюдения пациента в катамнезе (*приложение Б*) для создания клинического регистра с проспективным заполнением данных, с целью получения информации об отдаленных исходах у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. Согласно индивидуальной карте, информация в регистр должна вноситься ежегодно. Регистр должен включать личные данные пациента и его официального представителя, данные о клиническом состоянии ребенка в периоде новорождённости и в катамнезе, особенностях обследования ребенка в рамках диспансеризации, результатах специального молекулярно-генетического обследования (при наличии) и семейном онкологическом анамнезе.

Включение пациента в регистр и получение личных контактов должно производиться только после получения информированного добровольного согласия, подписанного матерью/официальным представителем ребенка до наступления совершеннолетия и самим пациентом после 18 лет.

Создание такого регистра представляется важным с учетом полученных другими исследователями противоречивых клинических данных об особенностях состояния репродуктивной системы пациентов с мутациями в онкогенах [148].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По статистике у 1 из 1000 женщин во время беременности и в течение года после рождения ребенка диагностируется онкологическое заболевание. Учитывая тенденцию к увеличению возраста реализации репродуктивной функции, прогнозируется рост числа случаев злокачественных новообразований, выявляемых во время беременности. При этом ведение беременности, ассоциированной с онкологическим заболеванием, является сложной задачей, решаемой путем совместной работы многопрофильной команды специалистов. Перед акушерами-гинекологами и онкологами стоит множество вопросов: степень влияния онкологического заболевания на течение беременности и развитие плода, выбор эффективной схемы химиотерапии, позволяющей сохранить беременность и исключаящей фетотоксичность [1, 2, 3, 4].

В зарубежных и отечественных исследованиях было установлено, что тяжесть состояния детей в неонатальном периоде, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапии, а в первую очередь гестационным возрастом при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости [8, 9, 10, 17, 60].

Десятилетний клинический опыт ведения беременных женщин с онкологическими заболеваниями в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Центр) позволил выработать современный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на пролонгирование беременностей, и дал возможность рождения здорового ребенка у таких пациенток, в соответствии с мировыми стандартами: достижение доношенных сроков беременности, лечение пациенток химиотерапевтическими препаратами во 2 и 3 триместрах беременности, необходимость завершения курса химиотерапии, по крайней мере, за 3 недели до предполагаемых родов для обеспечения восстановления функции костного мозга матери и плода [11, 14, 15, 16, 17].

Кроме изменения тактики ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, последнее десятилетие характеризуется

внедрением новых методик молекулярно-генетической диагностики в онкологическую практику, позволяющих выявлять ранее неизвестные метаболические особенности у новорождённых и эпигенетические факторы и полиморфизмы, приводящие к нестабильности генома и влияющие на дальнейшее развитие человека [19, 21, 24, 25]. Накопление новых данных привело к пониманию необходимости проведения дополнительных исследований и создания алгоритмов наблюдения за состоянием здоровья детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и подвергшихся внутриутробно химиотерапии.

В ходе нашего исследования проведена оценка особенностей течения неонатального периода 118 детей основной группы, рождённых в 2021-2024 гг. у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки и онкогематологическими заболеваниями и тактикой, направленной на пролонгирование беременности до доношенных сроков. Новорождённым проводилось комплексное обследование, включающее визуальный терапевтический осмотр, лабораторные и инструментальные методы диагностики, скрининговые исследования, а также полноэкзомное секвенирование. Данные детей основной группы сравнивались с данными ретроспективной группы (дети, рождённые у матерей с онкологическими заболеваниями в 2012-2019 гг.) и данными контрольной группы детей, рождённых у матерей без анамнеза онкологических заболеваний. Выделение детей в ретроспективную и основную группы обусловлено изменениями в тактике ведения беременности и лечении пациенток с онкологическими заболеваниями. Результаты полноэкзомного секвенирования детей, рождённых у матерей онкологическими заболеваниями, были сравнены с результатами популяционной группы (более 8000 детей, рождённых в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

При оценке особенностей течения неонатального периода и клинико-лабораторных данных детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, было установлено, что новорождённые основной группы достоверно чаще рождались на доношенных сроках гестации (78,0%) по сравнению с ретроспективной группой (54,8%). В результате успешного пролонгирования

беременности новорождённые основной группы по сравнению с ретроспективной группой значительно чаще рождались в удовлетворительном состоянии (83,9% и 48,7% соответственно), реже требовали оказания реанимационной помощи в родильном зале (5,1% и 17,4% соответственно) и госпитализации в ОРИТ (9,3% и 27,8% соответственно). У детей основной группы по сравнению с ретроспективной реже диагностировались респираторный дистресс-синдром (0,8% и 7,0% соответственно), синдром мышечной дистонии (0,8% и 7,0% соответственно), значительно меньше возникала гипербилирубинемия (15,3% и 30,4% соответственно), дискинезия ЖКТ/срыгивания новорождённого (5,9% и 18,3% соответственно), реже выявлялись ВЖК 1 степени по нейросонографии (5,9% и 14,8% соответственно) и прочие осложнения, ассоциированные с недоношенностью. Новорождённые основной группы в 4,7 раза чаще выписывались домой в удовлетворительном состоянии по сравнению с детьми анализируемой ретроспективной группы (мера ассоциации – отношение шансов; ДИ: 2,56 – 8,69).

Результаты нашего исследования указывают на то, что тактика пролонгирования беременности до доношенных сроков значительно улучшает перинатальные исходы у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности. Полученные нами данные полностью согласуются с итогами исследований зарубежных и отечественных авторов и свидетельствуют о том, что патологические состояния детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией, в неонатальном периоде обусловлены недоношенностью и морфо-функциональной незрелостью [8, 9, 12, 17, 59, 61].

Ключевые показатели течения неонатального периода детей основной группы исследования сопоставимы с показателями детей контрольной группы, однако, у детей основной группы по сравнению с контрольной был обнаружен достоверно более низкий средний уровень гемоглобина (173,0 г/л и 184,0 г/л соответственно) и значительно чаще (16,9% и 7,0% соответственно) диагностировались анемии легкой степени тяжести без клинических проявлений, которые не требовали специального лечения. Результаты статистического сравнения показали, что возникновение

анемии у детей основной группы не было значимо связано с наличием химиотерапевтического лечения или анемией у матери. При сравнении количества доношенных детей с анемией без сопутствующей патологии в основной (8 детей – 6,8%) и контрольной (5 детей – 5,0%) группах значимых различий выявлено не было. Значимо больший процент детей с анемией можно объяснить большим количеством недоношенных детей и детей с инфекционной патологией в основной группе, а не онкологическим заболеванием и химиотерапией матерей.

Результаты скринингов, проведенных в раннем неонатальном периоде у детей основной, ретроспективной и контрольной групп, показали отсутствие подозрений на развитие критического порока сердца. Ни один ребенок не был отнесен к группе риска по развитию тугоухости. Ни один ребенок не был отнесен в группу риска по развитию наследственных и/или врождённых заболеваний (по результатам неонатального скрининга и подтверждающей диагностики).

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врождёнными и (или) наследственными заболеваниями» в 2023 году был введен расширенный неонатальный скрининг (РНС) на врождённые и (или) наследственные заболевания. С введением в клиническую практику расширенного неонатального скрининга, появилась возможность изучить особенности метаболизма у большого количества новорождённых. В рамках исследования был впервые проведен детальный анализ скрининга новорождённых на первичные иммунодефициты и анализ масс-спектрометрического спектра метаболитов в сухой капле крови у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.

Известно, что снижение уровня TREС ниже возрастных норм отражает как количественные изменения числа Т-лимфоцитов, так и нарушение процессов их созревания, а уровень KREC снижается при нарушении дифференцировки В-клеточного звена иммунной системы [149]. Были оценены уровни TREС и KREC (копий/ 10^5 клеток) в качестве показателей особенностей иммунного статуса детей. Нами было выявлено значимое снижение в рамках референсных значений медиан

KREC (В-клеточное звено иммунитета) у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной (1234,27 копий/ 10^5 клеток и 1932,59 копий/ 10^5 клеток соответственно), в то время как уровни TREC значимо между группами не отличались. Наши результаты согласуются с результатами других исследований, в которых наблюдалось снижение относительного содержания В-лимфоцитов в пуповинной крови детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, при отсутствии значимых различий с контрольной группой по количеству Т-лимфоцитов [6, 12, 17, 39].

Согласно работам зарубежных и отечественных авторов данные изменения носят транзиторный характер и нивелируются к месяцу жизни ребенка [12, 17, 40, 61]. Для подтверждения временного характера снижения активности В-клеточного звена иммунитета необходимо дополнительное исследование уровней TREC и KREC у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапии во время беременности по завершении неонатального периода.

Соматические заболевания матери и химиотерапия во время беременности могут создавать субоптимальную внутриутробную среду и метаболические сдвиги, тем самым изменяя метаболом плода, что может дополнительно влиять на экспрессию генов плода посредством эпигенетической модификации [150, 151]. Исследование профилей аминокислот и ацилкарнитинов, свободных жирных кислот с помощью тандемной масс-спектрометрии играет важную роль в понимании энергетического метаболизма плода на всех этапах внутриутробного развития и новорождённого ребенка. Аминокислотный баланс особенно важен для детей в связи с процессами быстрого роста организма [152, 153]. Анализ спектра данных метаболитов в крови также используется для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, патологий печени, головного мозга, для выявления митохондриальной дисфункции и дисбаланса в обмене питательных веществ у взрослых людей. При этом особенности метаболизма в раннем неонатальном периоде мало изучены [153, 154].

В нашем исследовании при подробном анализе концентраций аминокислот, ацилкарнитинов и Сукцинилацетона в сухих каплях крови, полученных в рамках

расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ, у доношенных детей основной группы, рожденных у матерей с химиотерапией во время беременности, были найдены отличия метаболического спектра по сравнению с детьми контрольной группы. У новорождённых основной группы по сравнению с контрольной молярные концентрации аминокислот (Аргинина, Валина, Пролина, Цитруллина, Глицина и Орнитина), Сукцинилацетона, Адипоилкарнитина и Бутирилкарнитина оказались достоверно ниже, при этом концентрации Свободного карнитина и Линолеилкарнитина были достоверно выше. Полученные результаты могут говорить о влиянии особенностей метаболизма матери с онкологическим заболеванием и проводимой химиотерапии во время беременности на метаболический спектр крови плода и ребенка в раннем неонатальном периоде. Следует учитывать, что анализ данных показателей у детей, подвергшихся химиотерапии внутриутробно, проводился впервые, в связи с чем особенности спектра метаболитов и их влияние на рост и развитие ребенка в более старшем возрасте также должны быть дополнительно изучены в будущих исследованиях.

Достижения в области молекулярной генетики позволили выявить ряд генов, связанных с наследственной восприимчивостью к раку. Наследственные опухолевые синдромы в основном характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и симптомом антиципации – более ранним дебютом заболевания в каждом последующем поколении [22, 106, 155].

Согласно эпидемиологическим данным, от 5 до 10% всех новообразований молочной железы относятся к наследственному опухолевому синдрому. По результатам молекулярно-генетического обследования, у 6% женщин с раком молочной железы обнаруживаются мутации в онкогенах [148, 155]. Диагностика с применением технологий секвенирования нового поколения (NGS) описана в клинических рекомендациях «Рак молочной железы» в качестве рекомендации по проведению расширенного исследования герминальных и/или соматических мутаций у пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не

выявлены частые наследственные мутации по результатам ПЦР-исследования [156]. А в рекомендациях NCCN (Национальная сеть по борьбе с раком, Соединенные Штаты Америки) отдельное внимание уделяется ведению пациентов с риском развития рака молочной железы. Одним из факторов его развития является наличие мутаций в определенных генах, тестирование на которое рекомендуется пациентам с определенным личным и семейным анамнезом [157].

В нашем исследовании более половины матерей с раком молочной железы во время сбора анамнеза сообщали об отягощенном семейном онкологическом анамнезе и злокачественных новообразованиях у родственников 1-ого и/или 2-ого порядка. В связи с чем нами в рамках исследования были впервые оценены результаты полноэкзомного секвенирования новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями для выявления возможных патогенных вариантов в онкогенах.

Нами были получены заключения полноэкзомного секвенирования для 70 детей основной группы (50 детей, рождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности, 18 – с раком шейки матки и 2 – с лимфомами). Патогенные и вероятно патогенные варианты были выявлены в образцах пуповинной крови 9 детей.

У одного новорождённого матери с раком шейки матки был найден вероятно патогенный вариант в гене, не связанный с наследственными опухолевыми синдромами. Данный вариант требует анализа происхождения и тщательного сопоставления с клинической картиной в будущем.

Известно, что частота рака молочной железы, развившегося во время беременности или во время лактации, достоверно выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью. Так у 17,5% пациенток с раком молочной железы, диагностированном на фоне второй и последующих беременностей, и в процессе грудного вскармливания, были обнаружены патогенные варианты в гене BRCA1, которые могут наследоваться их детьми [158]. В нашем исследовании у 8 (16,0%) из 50 детей, рождённых у матерей с раком молочной железы, были найдены патогенные ранее описанные гетерозиготные варианты нуклеотидной

последовательности в онкогенах с высокой и средней пенетрантностью: BRCA1, BRCA2, PALB2, MSH6. Все полученные варианты описаны в гетерозиготной форме у пациенток с раком молочной железы и/или яичников [137, 141, 142, 143, 144, 145]. Полученные результаты имеют чрезвычайно важное значение не только для будущей жизни новорождённого ребенка и других членов семьи в связи с более высоким риском развития злокачественного новообразования, но и для тактики лечения заболевания матери в настоящее время [141, 142, 143, 144, 145, 146].

По результатам полноэкзомного секвенирования у детей, рождённых у матерей с раком молочной железы во время беременности, в 61,0 раз чаще обнаруживаются патогенные варианты в онкогенах по сравнению с детьми из популяционной группы (мера ассоциации – отношение шансов; ДИ 95%: 26, 20 – 142,06).

Учитывая результаты проведенного секвенирования экзона и выявленных молекулярно-генетических особенностей детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, нами был разработан алгоритм медицинского наблюдения новорождённых в неонатальном периоде с консультированием семей.

Зарубежные и отечественные исследования показали, что у детей, рождённых у матерей с онкологическим заболеванием во время беременности, не было выявлено увеличения частоты злокачественных новообразований в детском возрасте. Также зарубежные рекомендации сообщают о начале профилактического скрининга у пациентов с наличием патогенных вариантов высокой пенетрантности в онкогенах «в возрасте с 25-30 лет или за 10 лет до самого раннего дебюта онкологического заболевания в семье» [17, 44, 61, 148, 159, 160].

На амбулаторном этапе несовершеннолетние пациенты не требуют активного динамического наблюдения по поводу развития онкологического заболевания. Однако необходимо соблюдать преемственность в оказании медицинской помощи данной группе детей, в связи с чем нами был разработан шаблон индивидуальной карты наблюдения на амбулаторном этапе для будущего создания регистра пациентов.

После 18 лет необходимо поощрять осведомленность пациентов, матери которых столкнулись с онкологическими заболеваниями, в особенности с раком молочной железы или раком яичников, во время беременности, о возможной наследственности и рисках развития злокачественного новообразования, рекомендовать медико-генетическое обследование (если обследование не было проведено ранее) и прохождение регулярного профилактического онкоскрининга.

Нами в процессе исследования была проведена работа с основной группой пациенток с онкологическими заболеваниями во время беременности по вопросам грудного вскармливания. Каждой пациентке из основной группы специалисты Центра (онколог, акушер-гинеколог, неонатолог, консультант по грудному вскармливанию) проводили индивидуальную консультацию о возможности сохранения лактации и кормления новорождённого нативным молоком. В рамках представленного исследования также изучался вопрос отношения медицинских специалистов к допустимости грудного вскармливания у пациенток с онкологическими заболеваниями во время беременности, в связи с чем был разработан опросник и проведено заочное анкетирование для врачей-онкологов, неонатологов и акушеров-гинекологов.

В результате, дети основной группы, рождённые у матерей, с которыми проводилась индивидуальная работа специалистов Центра, значительно чаще получали грудное молоко матери по сравнению с детьми из ретроспективной группы (33 ребенка или 28,0%, и 8 детей или 7,0% соответственно). Стоит отметить, что данный показатель значительно отличался в основном благодаря сохранению лактации у женщин с раком шейки матки из основной группы, которым после родоразрешения не требовалось проведения химиотерапевтического лечения.

По результатам сравнительной оценки с контрольной группой было выявлено, что дети, у матерей с онкологическими заболеваниями достоверно реже получают грудное молоко, чем дети контрольной группы (28,0% и 95,0% соответственно).

Увеличить процент грудного вскармливания у женщин с раком молочной железы и онкогематологическими заболеваниями на данном этапе не

представляется возможным в связи с объективными причинами: несовместимостью противоопухолевого лечения с грудным вскармливанием, тяжестью состояния матерей после родов, гипогалактией, тревожным состоянием женщин и нежеланием сохранения лактации [123].

Необходимо учитывать эмоциональное состояние матери с онкологическим заболеванием, связанное с невозможностью кормить грудью новорождённого, и сосредоточиться на ее психологической поддержке и консультировании по подбору искусственных смесей.

Опрос медицинских специалистов о возможности вскармливания новорождённого нативным молоком у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности показал следующее: изменение общепринятой тактики в вопросе вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями требует повышения информированности врачей онкологов, акушеров-гинекологов и неонатологов по особенностям лактации у данной группы пациенток [123].

ВЫВОДЫ

1. Современная тактика ведения беременности на фоне онкологического заболевания с применением химиотерапии и пролонгированием до доношенных сроков позволила значительно улучшить перинатальные исходы, за счет снижения частоты патологических состояний. В результате пролонгирования беременности новорождённые основной группы по сравнению с ретроспективной группой значительно чаще рождались в удовлетворительном состоянии (83,9% и 48,7% соответственно) и реже требовали перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии (5,1% и 17,4% соответственно), у детей реже диагностировались респираторный дистресс-синдром (0,8% и 7,0% соответственно), синдром мышечной дистонии (0,8% и 7,0% соответственно), значительно меньше возникала гипербилирубинемия (15,3% и 30,4% соответственно), дискинезия ЖКТ/срыгивания новорождённого (5,9% и 18,3% соответственно), реже выявлялись ВЖК 1 степени по нейросонографии (5,9% и 14,8% соответственно) и прочие осложнения, ассоциированные с недоношенностью.

2. Междисциплинарное согласование онколога, акушер-гинеколога и неонатолога по вопросу возможности грудного вскармливания и дальнейшее консультирование пациенток с онкологическими заболеваниями позволили повысить процент матерей с сохраненной лактацией (с 7,0% до 28,0%) и, соответственно, увеличить количество детей, получающих грудное молоко.

3. По результатам расширенного неонатального скрининга показатели метаболического спектра крови детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности, соответствуют референсным значениям. Однако у данной когорты детей отмечается дисбаланс в молярных концентрациях некоторых аминокислот, Сукцинилацетона и ацилкарнитинов в крови по сравнению с детьми у женщин без онкологических заболеваний во время беременности.

4. По результатам расширенного неонатального скрининга у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, по сравнению с детьми контрольной

группы достоверно снижена медиана уровня KREC в сухой капле крови в рамках референсных значений.

5. У детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, в особенности с раком молочной железы, во время беременности, существует высокий риск обнаружения патогенных вариантов в онкогенах высокой и умеренной пенетрантности по результатам молекулярно-генетического исследования (16,0% у детей матерей с раком молочной железы и 0,3% у детей популяционной группы), что диктует необходимость их медицинского наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Матерям с онкологическим заболеванием, которым не планируется проведение химиотерапевтического лечения после родоразрешения или которые находятся в стойкой ремиссии по онкологическому заболеванию, следует рекомендовать сохранение лактации и кормление новорождённого нативным молоком. При невозможности грудного вскармливания новорождённого по объективным причинам, специалистам необходимо сосредоточиться на психологической поддержке матери с онкологическим заболеванием и консультировании по индивидуальному подбору искусственных смесей с учетом морфофункциональных особенностей ребенка.

2. Семье ребенка, рождённого у матери с онкологическим заболеванием во время беременности, необходимо рекомендовать генетическое консультирование и прохождение молекулярно-генетического исследования ребенком в раннем возрасте для выявления патогенных вариантов в онкогенах. Результат полноэкзомного секвенирования определяет индивидуальный план наблюдения и раннего выявления онкологических заболеваний у людей, рождённых матерями с онкологическими заболеваниями. После 18 лет необходимо поощрять осведомленность пациентов, матери которых страдали онкологическими заболеваниями, в особенности с раком молочной железы или раком яичников, во время беременности, о возможном развитии наследственного опухолевого синдрома, рекомендовать медико-генетическое обследование (если обследование не было проведено ранее) и прохождение профилактического онкоскрининга.

3. В связи с высоким риском возникновения злокачественного новообразования и для достижения реализации репродуктивного потенциала у пациентов, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями с учетом наследования патогенных вариантов в онкогенах, необходимо организовать систему сбора информации, в виде регистра, о состоянии здоровья и лечении данной когорты пациентов в старшем возрасте для повышения качества оказания медицинской помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ-терапия – антибактериальная терапия

АМГ – антимюллеров гормон

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – гестационный возраст

ДИ – доверительный интервал

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНО – злокачественное новообразование

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

НС – неонатальный скрининг

НСГ – нейросонография

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОН – отделение новорождённых

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОПННД – отделение патологии новорождённых и недоношенных детей

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАН – Российская академия наук

РАСПМ – Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины

РМЖ – рак молочной железы

РНС – расширенный неонатальный скрининг

РОН – Российское общество неонатологов

РШМ – рак шейки матки

с.ж. – сутки жизни

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭХО-КГ – эхокардиография

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

CPAP – Continuous Positive Airways Pressure

HGMD – Human Gene Mutation Database

gnomAD – Genome Aggregation Database

VEP – Ensembl Variant Effect Predictor

М – среднее значение

Me – медиана

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man

PolyPhen-2 – Polymorphism Phenotyping v2

Q1-3 - 25-75 квартили

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SD – стандартное отклонение

SIFT – scale-invariant feature transform

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview / A. Hepner, D. Negrini, E. A. Hase [et al.] // *World Journal of Oncology*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 28-34.
2. McGettigan, M. Cancer in pregnancy: treatment effects / M. McGettigan, K. Thomas, A. Kamath // *Abdominal Radiology*. – 2023. – Vol. 48. – № 5. – P. 1774-1783.
3. Javitt, M. C. Cancer in pregnancy: overview and epidemiology / M. C. Javitt // *Abdominal Radiology*. – 2023. – Vol. 48. – № 5. – P. 1559-1563.
4. Frequency of pregnancy-associated cancer: A systematic review of population-based studies / M. Dalmartello, E. Negri, C. La Vecchia [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 1-12.
5. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project / C. Maggen, V. E. R. A. Wolters, E. Cardonick [et al.] // *Current Oncology Reports*. – 2020. – Vol. 22. – № 2. – P. 1-10.
6. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting / F. Amant, P. Berveiller, I. A. Boere [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30. – № 10. – P. 1601-1612.
7. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development / T. Vandenbroucke, M. Verheecke, M. Fumagalli [et al.] // *The Lancet Child and Adolescent Health*. – 2017. – Vol. 1. – № 4. – P. 302-310.
8. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients / J. de Haan, M. Verheecke, K. Van Calsteren [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19. – № 3. – P. 337-346.
9. Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study / I. K. Greiber, J. H. Viuff, L. Mellemkjær [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 129. – № 9. – P. 1492-1502.

10. Перинатальные исходы у женщин с онкологическими заболеваниями во время беременности: современные данные / Е. С. Ахапкина, М. И. Макиева, Л. М. Азуева [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2025. – Т. 13. – № 1. – С. 18-24.
11. Neonatal outcomes and follow-up of children born to women with pregnancy-associated cancer: a prospective observational study / M. A. Capozza, A. Romano, S. Mastrangelo [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-10.
12. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями / М. И. Макиева, Н. К. Матвеева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 92-99.
13. Obstetric and neonatal outcomes in women with pregnancy associated cancer: a population-based study in Lombardy, Northern Italy / G. Esposito, M. Franchi, M. Dalmartello [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-9.
14. Clinicopathologic features, treatment, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer / Y. Li, Y. Wang, Q. Sun, S. Shen // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1-10.
15. Pregnancy and childbirth outcomes in women with myeloproliferative neoplasms—a nationwide population-based study of 342 pregnancies in Sweden / A. R. Landtblom, T. M. L. Andersson, A. L. V. Johansson [et al.] // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 10. – P. 2461-2467.
16. Adverse birth outcomes among offspring born to women diagnosed with cancer: a population-based cohort study / H. Yu, P. Bao, J. Qiao [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM. – 2023. – Vol. 5. – № 8. – P. 1-11.
17. Макиева, М. И. Клинико-иммунологическая характеристика детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями: специальность 14.01.08 “Педиатрия” : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Макиева Мзия Ильинична; ФГБУ "НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова" Минздрава России. – Москва, 2021. – 25 с.

18. Moraes Salgado, C. De. Placental, Foetal, and Maternal Serum Metabolomic Profiles in Pregnancy-Associated Cancer: Walker-256 Tumour Model in a Time-Course Analysis / C. De Moraes Salgado, L. R. Viana, M. C. C. Gomes-Marcondes // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 17. – P. 1-16.
19. Choi, D. K. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature / D. K. Choi, I. Helenowski, N. Hijiya // International Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 135. – № 8. – P. 1764-1773.
20. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes / A. Byrjalsen, T. V. O. Hansen, U. K. Stoltze [et al.] // PLOS GENETICS. – 2020. – Vol. 16. – № 12. – P. 1-24.
21. BRCA1/2 variants of unknown significance in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome: Looking for the hidden meaning / D. Fanale, A. Pivetti, D. Cancelliere [et al.] // Critical Reviews in Oncology / Hematology. – 2022. – Vol. 172. – P. 1-16.
22. Wendt, C. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer / C. Wendt, S. Margolin // Acta Oncologica. – 2019. – Vol. 58. – № 2. – P. 135-146.
23. Рак молочной железы: генетические факторы персонального риска / М. А. Золотых, А. И. Билялов, А. И. Нестерова [и др.] // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 190-198.
24. Comparison of Long-Term Oncological Results in Young Women with Breast Cancer between BRCA-Mutation Carriers Versus Non-Carriers: How Tumor and Genetic Risk Factors Influence the Clinical Prognosis / C. Tinterri, S. Di Maria Grimaldi, A. Sagona [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 16. – P. 1-11.
25. Deb, S. Prognostic and Predictive Biomarkers in Familial Breast Cancer / S. Deb, A. Chakrabarti, S. B. Fox // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 4. – P. 1-20.

26. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – Vol. 71. – № 3. – P. 209-249.
27. Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Walters, I. Midwinter, C. A. Chew-Graham [et al.] // Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. – 2024. – Vol. 8. – № 2. – P. 188-199.
28. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy / F. Parazzini, M. Franchi, A. Tavani [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2017. – Vol. 27. – № 3. – P. 613-619.
29. Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: Population-based study on 11 million births / G. Shechter Maor, N. Czuzoj-Shulman, A. R. Spence, H. A. Abenhaim // Breast Journal. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 86-90.
30. Rojas, K. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors / K. Rojas, A. Stuckey // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 59. – № 4. – P. 651-672.
31. Pregnancy-Associated Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach / I. Paris, D. Di Giorgio, L. Carbognin [et al.] // Clinical Breast Cancer. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. e120-e127.
32. Update on the management of breast cancer during pregnancy / F. Poggio, M. Tagliamento, C. Pirrone [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. 1-17.
33. Cancer in pregnancy: breast cancer / S. Fazeli, M. Sakala, R. Rakow-Penner, H. Ojeda-Fournier // Abdominal Radiology. – 2023. – Vol. 48. – № 5. – P. 1645-1662.
34. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women ≤ 35 years / B. M. Beadle, W. A. Woodward, L. P. Middleton [et al.] // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – № 6. – P. 1174-1184.
35. Folsom, S. Good news on the active management of pregnant cancer patients / S. Folsom, T. Woodruff // F1000Research. – 2020. – Vol. 9. – P. 1-9.
36. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: Exploring interaction effects / G. Albrektsen, I. Heuch, S. Hansen, G. Kvåle // British Journal of Cancer. – 2005. – Vol. 92. – № 1. – P. 167-175.

37. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review / R. Ruiz, C. Herrero, K. Strasser-Weippl [et al.] // *Breast*. – 2017. – Vol. 35. – P. 136-141.
38. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies / H. A. Azim, L. Santoro, W. Russell-Edu [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2012. – Vol. 38. – № 7. – P. 834-842.
39. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes / S. Esposito, R. Tenconi, V. Preti [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – № 38. – P. 1-6.
40. Slepicka, P. F. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention / P. F. Slepicka, S. L. Cyrill, C. O. dos Santos // *Trends in Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 25. – № 10. – P. 866-881.
41. Kothari, C. The importance of breast adipose tissue in breast cancer / C. Kothari, C. Diorio, F. Durocher // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 16. – P. 1-33.
42. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status - a systematic review and meta-analysis / F. Islami, Y. Liu, A. Jemal [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 12. – P. 2398-2407.
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease / Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – № 9328. – P. 187-195.
44. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy / F. Amant, T. Vandenbroucke, M. Verheecke [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – № 19. – P. 1824-1834.
45. Unusual Presentation of Hodgkin's Lymphoma in Pregnancy: A Case Report and Systematic Review of Literature / J. Delzotto, T. S. Naqvi, N. U. Opara [et al.] // *Hematology Reports*. – 2022. – Vol. 14. – № 4. – P. 322-334.

46. Piroso, M. C. Lymphomas in pregnancy / M. C. Piroso, F. A. Peccatori // Hematological Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № S1. – P. 70-74.
47. Law, A. D. Pregnancy: part of life in chronic myelogenous leukemia / A. D. Law, D. Dong Hwan Kim, J. H. Lipton // Leukemia and Lymphoma. – 2017. – Vol. 58. – № 2. – P. 280-287.
48. Особенности состояния здоровья детей, рожденных у матерей с раком молочной железы во время беременности: обзор литературы / Е. С. Ахапкина, М. И. Макиева, С. В. Хохлова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – № 4. – С. 21-25.
49. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women / N. Beharee, Z. Shi, D. Wu, J. Wang // Cancer Medicine. – 2019. – Vol. 8. – № 12. – P. 5425-5430.
50. Cordeiro, C. N. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety / C. N. Cordeiro, M. L. Gemignani // Obstetrical and Gynecological Survey. – 2017. – Vol. 72. – № 3. – P. 184-193.
51. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches / A. M. Perrone, A. Bovicelli, G. D'Andrilli [et al.] // Journal of Cellular Physiology. – 2019. – Vol. 234. – № 9. – P. 14975-14990.
52. Ali, A. H. Emergency Presentation of Invasive Cervical Cancer in Late Pregnancy: A Case Report and Literature Review / A. H. Ali, S. E. Marhoon, M. Taman // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – № 10. – P. 1-7.
53. Glanc, P. Fetal and placental metastases associated with maternal cancers / P. Glanc // Abdominal Radiology. – 2023. – Vol. 48. – № 5. – P. 1784-1792.
54. Cross-individual cancer transmission to children during the gestational and perinatal periods / A. Arakawa, K. Tao, T. Kohno, C. Ogawa // Cancer Science. – 2024. – Vol. 115. – № 4. – P. 1039-1047.
55. Eskander, R. N. Maternal to fetal transmission of cancer: implications for molecular tumor testing, immune regulation, and pediatric malignancies / R. N. Eskander, R. Kurzrock // Med. – 2021. – Vol. 2. – № 3. – P. 1-5.

56. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants / A. Arakawa, H. Ichikawa, T. Kubo [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 1. – P. 42-50.
57. Glanc, P. Fetal and placental metastases associated with maternal cancers / P. Glanc // *Abdominal Radiology*. – 2023. – Vol. 48. – № 5. – P. 1784-1792.
58. Cancer in pregnancy: A survey of current clinical practice / S. N. Han, V. I. Kesic, K. Van Calsteren [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 167. – № 1. – P. 18-23.
59. Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности / Е. С. Ахапкина, Л. М. Азуева, М. И. Макиева [и др.] // *Доктор.ру*. – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 31-36.
60. Cancer during pregnancy: Factors associated with termination of pregnancy and perinatal outcomes / M. Barrois, O. Anselem, J. Y. Pierga [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Vol. 261. – P. 110-115.
61. Воздействие химиотерапии на здоровье детей, рожденных у матерей с лимфомами и раком молочной железы / А. И. Ахмедова, Р. Г. Шмаков, Е. С. Полушкина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 3. – С. 155-163.
62. Koren, G. The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure / G. Koren, A. Ornoy // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 373-385.
63. Ngu, S. F. Chemotherapy in pregnancy / S. F. Ngu, H. Y. S. Ngan // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2016. – Vol. 33. – P. 86-101.
64. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy with Congenital Malformation / M. Van Gerwen, C. Maggen, E. Cardonick [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 6. – P. 1-9.
65. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy / D. Zemlickis, M. Lishner, P. Degendorfer [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 1992. – Vol. 152. – № 3. – P. 573-576.

66. Behravan, J. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters / J. Behravan, M. Piquette-Miller // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2007. – Vol. 3. – № 6. – P. 819-830.
67. Cancer during pregnancy: A review of preclinical and clinical transplacental transfer of anticancer agents / L. Benoit, O. Mir, F. Vialard, P. Berveiller // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 1-19.
68. Schwab, R. Cancer and pregnancy: A comprehensive review / R. Schwab, K. Anic, A. Hasenburg // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 1-21.
69. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy / J. S. W. Borgers, J. H. Heimovaara, E. Cardonick [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22. – № 12. – P. 550-561.
70. Management of pregnancy in women with cancer / V. Wolters, J. Heimovaara, C. Maggen [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 314-322.
71. Perinatal outcome in pregnant women with cancer: are there any effects of chemotherapy? / S. Garofalo, V. A. Degennaro, S. Salvi [et al.] // *European Journal of Cancer Care*. – 2017. – Vol. 26. – № 6. – P. 1-7.
72. Hematologic malignancies in pregnancy: Management guidelines from an international consensus meeting / M. Lishner, I. Avivi, J. F. Apperley [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 5. – P. 501-508.
73. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis ever treated with rituximab / D. De Cock, L. Birmingham, K. D. Watson [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56. – № 4. – P. 661-663.
74. Azim, H. A. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors / H. A. Azim, N. Pavlidis, F. A. Peccatori // *Cancer Treatment Reviews*. – 2010. – Vol. 36. – № 2. – P. 110-121.
75. Circulating Tight Junction Proteins Mirror BBB integrity in Leukemia CNS Metastasis / C. Kalpadakis, G. a Pangalis, M. N. Dimopoulou [et al.] // *Hematological oncology*. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 127-131.

76. Lymphoma occurring during pregnancy: Antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis / A. M. Evens, R. Advani, O. W. Press [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 32. – P. 4132-4139.
77. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab / E. F. Chakravarty, E. R. Murray, A. Kelman, P. Farmer // *Blood*. – 2011. – Vol. 117. – № 5. – P. 1499-1506.
78. The effects of imatinib on pregnancy outcome / S. M. Pye, J. Cortes, P. Ault [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – № 12. – P. 5505-5508.
79. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry / E. Chelysheva, J. Apperley, A. Turkina [et al.] // *Leukemia*. – 2024. – Vol. 38. – № 4. – P. 788-795.
80. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero / K. M. E. Hahn, P. H. Johnson, N. Gordon [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – № 6. – P. 1219-1226.
81. Neurocognitive outcomes following fetal exposure to chemotherapy for gestational breast cancer: A Canadian multi-center cohort study / C. Maxwell, S. Alavifard, E. Warner [et al.] // *Breast*. – 2021. – Vol. 58. – P. 34-41.
82. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: Comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls / E. H. Cardonick, M. B. Gringlas, K. Hunter, J. Greenspan // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 212. – № 5. – P. 658.e1-658.e8.
83. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: An observational study / F. Amant, K. Van Calsteren, M. J. Halaska [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – № 3. – P. 256-264.
84. Cisplatin-Induced Reproductive Toxicity and Oxidative Stress: Ameliorative Effect of Kinetin / R. Abdel-Latif, M. Fathy, H. A. Anwar [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – Vol. 11. – № 5. – P. 1-15.
85. Progress in the study of reproductive toxicity of platinum-based antitumor drugs and their means of prevention / Z. Jin, L. Zhao-Xia, P. Fan-Ke [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1-9.

86. Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats / E. Kaygusuzoglu, C. Caglayan, F. M. Kandemir [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2018. – № 102. – P. 517-530.
87. Bhardwaj, J. K. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies / J. K. Bhardwaj, P. Bikal, S. N. Sachdeva // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2023. – Vol. 37. – № 7. – P. 1-18.
88. Said, R. S. Mechanistic perspective of protective effects of resveratrol against cisplatin-induced ovarian injury in rats: emphasis on anti-inflammatory and anti-apoptotic effects / R. S. Said, E. M. Mantawy, E. El-Demerdash // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2019. – Vol. 392. – № 10. – P. 1225-1238.
89. The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents / J. Zhou, Y. Kang, L. Chen [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-17.
90. A comprehensive survey of the mutagenic impact of common cancer cytotoxics / B. Szikriszt, PótiÁdám, O. Pipek [et al.] // *Genome Biology*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-16.
91. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-clinical Therapeutic Approaches / M. Sheibani, Y. Azizi, M. Shayan [et al.] // *Cardiovascular Toxicology*. – 2022. – Vol. 22. – № 4. – P. 292-310.
92. Juvenile exposure to anthracyclines impairs cardiac progenitor cell function and vascularization resulting in greater susceptibility to stress-induced myocardial injury in adult mice / C. Huang, X. Zhang, J. M. Ramil [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 5. – P. 675-683.
93. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions / S. E. Lipshultz, M. J. Adams, S. D. Colan [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 17. – P. 1927-1955.
94. The Cumulative Burden of Surviving Childhood Cancer: An Initial Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study / N. Bhakta, Q. Liu, K. K. Ness [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – № 10112. – P. 2569-2582.

95. Modifiable Cardiometabolic Risk Factors in Survivors of Childhood Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review / R. A. Hammoud, D. A. Mulrooney, I. B. Rhea [et al.] // JACC: CardioOncology. – 2024. – Vol. 6. – № 1. – P. 16-32.
96. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors / H. J. Van Der Pal, E. C. Van Dalen, E. Van Delden [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 13. – P. 1429-1437.
97. Senkus, E. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment / E. Senkus, J. Jassem // Cancer Treatment Reviews. – 2011. – Vol. 37. – № 4. – P. 300-311.
98. Cardiovascular disease after hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk / F. A. Van Nimwegen, M. Schaapveld, C. P. M. Janus [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2015. – Vol. 175. – № 6. – P. 1007-1017.
99. Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-Sectional Study from the St. Jude Lifetime Cohort / D. A. Mulrooney, S. H. Gregory T. Armstrong, K. K. Ness [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 164. – № 2. – P. 93-101.
100. Voelcker, G. Causes and possibilities to circumvent cyclophosphamide toxicity / G. Voelcker // Anti-Cancer Drugs. – 2020. – Vol. 31. – № 6. – P. 617-622.
101. Late toxicity comparison of alkylating-based maintenance regimen with cyclophosphamide (VAC) vs ifosfamide (VAI) in Ewing sarcoma survivors treated in the randomized clinical trial Euro-EWING99-R1 in France / V. Corvest, P. Marec-Bérard, C. Lervat [et al.] // International Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 152. – № 8. – P. 1659-1667.
102. Clinical Ascertainment of Health Outcomes among Adults Treated for Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study / M. Hudson, K. Ness, J. Gurney [et al.] // Jama. – 2013. – Vol. 309. – № 22. – P. 2371-2381.
103. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing / A. Sokolova, K. J. Johnstone, A. E. McCart Reed [et al.] // Histopathology. – 2023. – Vol. 82. – № 1. – P. 70-82.

104. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles / A. Renwick, D. Thompson, S. Seal [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38. – № 8. – P. 873-875.
105. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1 / E. Uusitalo, M. Rantanen, R. A. Kallionpää [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 17. – P. 1978-1986.
106. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool / M. Garutti, L. Foffano, R. Mazzeo [et al.] // *Genes*. – 2023. – Vol. 14. – № 5.
107. Mighton, C. Principles of molecular testing for hereditary cancer / C. Mighton, J. P. Lerner-Ellis // *Genes Chromosomes and Cancer*. – 2022. – Vol. 61. – № 6. – P. 356-381.
108. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities / J. X. Chong, K. J. Buckingham, S. N. Jhangiani [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2015. – Vol. 97. – № 2. – P. 199-215.
109. Cancer genetic counselling for hereditary breast cancer in the era of precision oncology / M. Pensabene, A. Calabrese, C. von Arx [et al.] // *Cancer Treatment Reviews*. – 2024. – Vol. 125. – P. 1-9.
110. Dias Nunes, J. BRCA Mutations and Fertility Preservation / J. Dias Nunes, I. Demeestere, M. Devos // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-20.
111. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans / S. Titus, F. Li, R. Stobezki [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2013. – Vol. 5. – № 172. – P. 1-12.
112. Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis / M. L. Gasparri, R. Di Micco, V. Zuber [et al.] // *Breast*. – 2021. – Vol. 60. – P. 155-162.
113. Serum AMH levels in healthy women from BRCA1/2 mutated families: Are they reduced? / T. C. Van Tilborg, I. A. P. Derks-Smeets, A. M. E. Bos [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. – Vol. 31. – № 11. – P. 2651-2659.

114. Human ovarian tissue cortex surrounding benign and malignant lesions / M. E. Pavone, J. Hirshfeld-Cytron, C. Tingen [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2014. – Vol. 21. – № 5. – P. 582-589.
115. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients / M. Lambertini, O. Goldrat, A. R. Ferreira [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 1. – P. 237-243.
116. BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro / M. Grynberg, B. D. Hayeck, E. G. Papanikolaou [et al.] // *Human Reproduction*. – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 374-379.
117. The Impact of BRCA1- and BRCA2 Mutations on Ovarian Reserve Status / D. K. Drechsel, van T. T. C, E. M. Eijkemans [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2023. – Vol. 30. – № 1. – P. 270-282.
118. Sattari, M. Maternal Implications of Breastfeeding: A Review for the Internist / M. Sattari, J. R. Serwint, D. M. Levine // *American Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 132. – № 8. – P. 912-920.
119. Prolactin hormone exerts anti-tumorigenic effects in HER-2 overexpressing breast cancer cells through regulation of stemness / I. Y. Hachim, V. M. López-Ozuna, M. Y. Hachim [et al.] // *Stem Cell Research*. – 2019. – Vol. 40. – P. 1-15.
120. Terminal differentiation and anti-tumorigenic effects of prolactin in breast cancer / S. Ali, D. Hamam, X. Liu, J. J. Lebrun // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-10.
121. Stordal, B. Breastfeeding reduces the risk of breast cancer: A call for action in high-income countries with low rates of breastfeeding / B. Stordal // *Cancer Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 4616-4625.
122. Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis / M. Unar-Munguía, G. Torres-Mejía, M. A. Colchero, T. González De Cosío // *Journal of Human Lactation*. – 2017. – Vol. 33. – № 2. – P. 422-434.

123. Особенности вскармливания новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности / Е. С. Ахапкина, М. И. Макиева, С. В. Хохлова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 40-46.
124. Pregnancy-associated cancer: A U.S. Population-based study / C. M. Cottreau, I. Dashevsky, S. E. Andrade [et al.] // Journal of Women's Health. – 2019. – Vol. 28. – № 2. – P. 250-257.
125. Преимущества и ограничения грудного вскармливания у матерей со злокачественными новообразованиями / О. Б. Ладодо, М. В. Юрова, С. В. Хохлова [и др.] // Современная Онкология. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 73-79.
126. Johnson, H. M. Breastfeeding and Breast Cancer: Managing Lactation in Survivors and Women with a New Diagnosis / H. M. Johnson, K. B. Mitchell // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26. – № 10. – P. 3032-3039.
127. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice / S. N. Han, V. I. Kesic, K. Van Calsteren, S. Petkovic // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2013. – Vol. 167. – P. 18-23.
128. Presence of Five Chemotherapeutic Drugs in Breast Milk as a Guide for the Safe Use of Chemotherapy During Breastfeeding: Results From a Case Series / D. Damoiseaux, S. Calpe, H. Rosing [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2022. – Vol. 112. – № 2. – P. 404-410.
129. After Chemotherapy Treatment for Maternal Cancer During Pregnancy, Is Breastfeeding Possible? / S. Stopenski, A. Aslam, X. Zhang, E. Cardonick // Breastfeeding Medicine. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 1-7.
130. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care / A. T. Papageorgiou, S. H. Kennedy, L. J. Salomon [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S630-S640.
131. Ballard, J. L. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants / J. L. Ballard, K. K. Novak, M. Driver // The Journal of Pediatrics. – 1979. – Vol. 95. – № 5. – P. 769-774.

132. Nikolopoulos, T. P. Neonatal hearing screening: What we have achieved and what needs to be improved / T. P. Nikolopoulos // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 79. – P. 635-637.
133. Daneman, A. Neurosonography: in pursuit of an optimized examination / A. Daneman, M. Epelman // *Pediatric Radiology*. – 2015. – Vol. 45. – № 3. – P. 406-412.
134. Brzewski, M. Current standards in abdominal cavity ultrasound examination in children / M. Brzewski // *Journal of Ultrasonography*. – 2017. – Vol. 17. – P. 41-42.
135. The evolution of cardiac point of care ultrasound for the neonatologist / Y. Singh, S. Bhombal, A. Katheria [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180. – № 12. – P. 3565-3575.
136. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405-424.
137. Sherloc: A comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria / K. Nykamp, M. Anderson, M. Powers [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2017. – Vol. 19. – № 10. – P. 1105-1117.
138. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (Редакция 2018, Версия 2) / О. П. Рыжкова, О. Л. Кардымон, Е. Б. Прохорчук [и др.] // *Медицинская генетика*. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 3-23.
139. Воронин, С. В. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра / С. В. Воронин, С. И. Куцев // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2022. – Т. 10. – № 4. – С. 34-39.
140. Evaluation of an heterogeneous group of patients with von Willebrand disease using an assay alternative to ristocetin induced platelet agglutination / F. Stufano, L. Baronciani, M. T. Pagliari [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – № 10. – P. 1806-1814.

141. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer / N. Tung, N. U. Lin, J. Kidd [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – № 13. – P. 1460-1468.
142. Germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish breast/ovarian cancer patients / A. Esra Manguoğlu, G. Lüleci, T. Özçelik [et al.] // *Human Mutation*. – 2003. – Vol. 21. – № 4. – P. 444-445.
143. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype / T. Heikkinen, H. Kärkkäinen, K. Aaltonen [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15. – № 9. – P. 3214-3222.
144. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries / Y. Laitman, T. M. Friebe, D. Yannoukakos [et al.] // *Human Mutation*. – 2019. – Vol. 40. – № 11. – P. e1-e23.
145. Duzkale, N. The Relationship of Mutation Carriage of BRCA1/2 and Family History in Triple-Negative Breast Cancer: Experience from a Diagnostic Center in Turkey / N. Duzkale, O. Kandemir // *European Journal of Breast Health*. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 137-144.
146. Multigene panel testing provides a new perspective on Lynch syndrome / C. R. Espenschied, H. LaDuca, S. Li [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 22. – P. 2568-2575.
147. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer / M. E. Roberts, S. A. Jackson, L. R. Susswein [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2018. – Vol. 20. – № 10. – P. 1167-1174.
148. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline / C. Sessa, J. Balmaña, S. L. Boer [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 33-47.
149. King, J. R. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice / J. R. King, L. Hammarström // *Journal of Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 38. – № 1. – P. 56-66.
150. Association between fetal abdominal growth trajectories, maternal metabolite signatures early in pregnancy, and childhood growth and adiposity: prospective

- observational multinational INTERBIO-21st fetal study / J. Villar, R. Ochieng, R. B. Gunier [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2022. – Vol. 10. – № 10. – P. 710-719.
151. Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer / S. Liu, X. Zhang, W. Wang [et al.] // *Molecular Cancer*. – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-57.
152. Шейбак, Л. Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности / Л. Н. Шейбак // *Вестник ВГМУ*. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 23-30.
153. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: Diagnostic and prognostic value of metabolomics / M. L. Cheng, C. H. Wang, M. S. Shiao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – № 15. – P. 1509-1520.
154. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options / M. Wasim, F. R. Awan, H. N. Khan [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2018. – Vol. 56. – № 1-2. – P. 7-21.
155. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Имянитов Е.Н. // *Практическая Онкология*. – 2010. – Т. 11. – № 4. – С. 258-266.
156. Рак молочной железы. Клинические Рекомендации. / Жукова Л.Г., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. [и др.] // *Современная Онкология*. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 5-40.
157. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 / M. B. Daly, R. Pilarski, M. B. Yurgelun [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2020. – Vol. 18. – № 4. – P. 380-391.
158. Любченко, Л. Н. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников / Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева. – Москва : ИГ РОНЦ, 2014. – 75 с. – ISBN 5-95340-185-X. – Текст: электронный.

159. Breast cancer, Version 4.2017 / W. J. Gradishar, B. O. Anderson, R. Balassanian [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – Vol. 16. – № 3. – P. 310-320.
160. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening / S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, C. Sessa [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27. – P. 103-110.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (СПРАВОЧНОЕ)



Рисунок А.1 – Результаты опроса «Особенности вскармливания детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности и химиотерапией»

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ)

Таблица Б.1 – Индивидуальная карта наблюдения пациента, рожденного у матери с онкологическим заболеванием и химиотерапией во время беременности

№ А/КАРТЫ (при родоразрешении в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)	мать		ребенок	
Номер полиса ОМС/ МСР/ СНИЛС* *обязательно заполнение хотя бы одного документа				
ФИО РЕБЕНКА				
Возраст матери во время наступления беременности, осложнённой онкологическим заболеванием				
Онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности				
Химиотерапия во время беременности	ДА		НЕТ	
Результаты молекулярно-генетического обследования матери	Найден патогенный вариант _____ (точный результат)	Патогенных и вероятно-патогенных вариантов в генах не найдено		Не проводилось
Семейный онкологический анамнез (диагноз/ родственник/ возраст во время постановки диагноза)				
Срок гестации родоразрешения				
Диагноз ребенка при выписке из родильного дома				

Продолжение Таблицы Б.1

Результаты молекулярно-генетического обследования	Найден патогенный вариант <i>(точный результат)</i>	Патогенных и вероятно-патогенных вариантов в генах не найдено	Не проводилось
ВОЗРАСТ ребенка на момент опроса Дата рождения			
Проводились ли ребенку плановые профилактические прививки? *Если НЕТ, то по какой причине?	ДА	НЕТ	
Особенности результатов лабораторных анализов (за последний год)			
Особенности результатов инструментального обследования (за последний год)			
Состоит ли ребенок под наблюдением у врача по поводу какого-либо хронического заболевания? *Если ДА, то какого *Ребенок обследован по поводу хронического заболевания? *Ребенок получает лечение по поводу хронического заболевания?	ДА	НЕТ	
Перенесенные заболевания на момент опроса (подтвержденные диагнозы)			
Страдает ли ребенок болезнями сердца, сосудов? *Если ДА, то какими?	ДА	НЕТ	
Как часто ребенок болеет простудными заболеваниями?	1 раз в месяц 1 раз в 3 месяца 1 раз в 6 месяцев 1 раз в год реже 1 раза в год		

Продолжение Таблицы Б.1

Страдает ли ребенок заболеваниями ЛОР-органов (уха, горла, носа)?	отит	НЕТ
	ринит	
	гайморит	
	аденоидит	
	тонзиллит	
Проводилась ли ребенку антибактериальная терапия (за последний год) *Если ДА, то каким препаратом?	ДА	НЕТ
Бывают ли у ребенка проявления аллергии?	на лекарственные препараты	НЕТ
	на предметы бытовой химии	
	на пищевые продукты	
	на пыльцу растений	
	на шерсть животных	
Отмечались ли у ребенка нарушения центральной или периферической нервной систем? *Если ДА, то какие? [Нарушения сна, нарушения речи, заикание, невроз, расстройства развития школьных навыков, двигательные нарушения, поведенческие и эмоциональные расстройства]	ДА	НЕТ
Наблюдается ли Ваш ребенок у эндокринолога/гинеколога? *Если да, то по какой причине?		
Занимается ли Ваш ребенок спортом/посещает секции? *Если да, то какие?	ДА	НЕТ
Оцените физическое развитие вашего ребенка	Ребенок выше (крупнее) сверстников	
	Ребенок такой же как и сверстники	
	Ребенок ниже (худее) сверстников	
Легко ли вашего ребенка рассмешить?	ДА	НЕТ
Какая у вашего ребенка успеваемость в школе? Какие предметы у него лучше всего получаются?		
Дополнительная информация о состоянии здоровья вашего ребенка		