

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Е.А. Ульрих^{1,2}, Г.Н. Салогуб¹, Е.А. Калинина¹, В.А. Безруких¹, Е.Л. Дикарева¹,
Э.В. Комличенко¹, О.А. Ли¹, Т.М. Первунина¹**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Цель исследования: оценить особенности диагностики и лечения онкологических заболеваний на фоне беременности, оценить течение беременности, родов и состояние новорожденных.

Материалы и методы: проанализированы данные 41 пациентки со злокачественными новообразованиями, выявленными во время беременности, получивших лечение в перинатальном центре ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова за период 2015–2020 гг.

Результаты: специализированное лечение во время беременности получило большинство пациенток ($n = 26$, 63,4%): химиотерапию — 19 (46,3%) пациенток (в двух случаях в комбинации с хирургическим лечением), хирургическое лечение — 7 (17,1%) пациенток. В большинстве случаев роды были срочными ($n = 28$, 68,3%). Все дети, рожденные в срок ($n = 28$, 68,3%), соответствовали сроку гестации и были доношенными, вне зависимости от того, получали ли их матери во время беременности специализированное лечение или нет.

Заключение: при выявлении злокачественных заболеваний на фоне беременности требуется незамедлительное обследование для оценки степени распространенности опухолевого процесса, используя методы УЗИ, МРТ, МСКТ при необходимости, а также необходимы исследования, направленные на оценку состояния плода. При желании женщины сохранить беременность и необходимости лечения на фоне беременности последнее проводится безотлагательно с исключением системной лекарственной терапии в первом триместре беременности, лучевой терапии на область малого таза в любом сроке беременности.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, беременность, рак, солидные опухоли, гематологические злокачественные новообразования.

CLINICAL EXPERIENCE OF THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS IN PREGNANCY

**E.A. Ulrikh^{1,2}, G.N. Salogub¹, E.A. Kalinina¹, V.A. Bezrukikh¹, E.L. Dikareva¹,
E.V. Komlichenko¹, O.A. Li¹, T.M. Pervunina¹**

¹ Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-West State
Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to evaluate the peculiarities of diagnosis and treatment of oncologic diseases in pregnancy, to assess the course of pregnancy, delivery and the condition of newborns.

Materials and Methods. Data of 41 patients with malignant neoplasms detected during pregnancy who had undergone treatment at the Perinatal Center of Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Center” for the period 2015-2020 were analyzed.

Results. The majority of patients ($n = 26$, 63,4%) received specialized treatment during pregnancy: chemotherapy — 19 (46,3%) patients (in two cases in combination with surgical treatment), surgical treatment — 7 (17,1%) patients. In most cases the delivery were at term ($n=28$, 68,3%). All babies born at term ($n = 28$, 68,3%) corresponded to gestational age and were full term regardless of whether their mothers had undergone specialized treatment during pregnancy or not.

Conclusion. If malignant diseases are detected during pregnancy immediate further examination is required to assess the extent of the tumor, using ultrasound imaging, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography techniques where necessary, the assessment of the status of the fetus is also required. If a woman wants to preserve pregnancy and if treatment is required during pregnancy, the treatment is carried out without any delay with an exclusion of systemic drug therapy in the first trimester of pregnancy, radiation therapy on the pelvic area at any term of pregnancy.

Keywords: malignant neoplasms, pregnancy, cancer, solid tumors, hematologic malignancies.

Введение

За последние несколько лет отмечен рост онкологической заболеваемости среди беременных женщин в мире, а также в России [1]. Объяснение этому факту можно видеть в желании современной женщины реализовать себя в профессиональном и социальном плане, а только затем планировать рождение детей. Поздний возраст желанной беременности может совпасть с возникновением злокачественного новообразования. Онкологическим процессом, ассоциированным с беременностью, называют злокачественное новообразование, возникшее во время беременности или в течение первого года после родов. По данным статистики злокачественные новообразования встречаются в 0,05–0,1% всех беременностей. Чаще всего выявляется рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы [2–4]. Несмотря на то что сочетание беременности и злокачественного новообразования встречается не столь часто, каждый выявленный случай становится драматичной ситуацией как для пациентки и ее семьи, так и для врачей, наблюдающих такую беременность [3–5]. При выявлении у беременной злокачественного новообразования перед врачом возникает дилемма соотношения пользы от проведения достаточно агрессивной терапии для выздоровления будущей матери, с одной стороны, и вреда в результате воздействия этой терапии на плод, с другой. Тем более сложным становится этот вопрос при агрессивном течении заболевания, когда промедление начала лечения может привести к летальному исходу обоих. Стратегия ведения каждой беременной должна быть индивидуальной и зависеть от клинической картины, стадии заболевания, срока беременности и желания самой пациентки сохранить беременность и ее выбора лечения. Лечение таких больных должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, эндокринологов, гематологов, хирургов и других специалистов, а также включать формирование у пациентки долговременной приверженности к проводимому лечению [6–8]. Ввиду редкой встречаемости данной ассоциации

и отсутствия четких алгоритмов диагностики и лечения существует необходимость в анализе отдельных наблюдений и проведении многоцентровых исследований по данной проблеме.

Материалы и методы

За период 2015–2020 гг. в перинатальном центре ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова было родоразрешено 193 женщины с диагнозом злокачественного новообразования в анамнезе либо с впервые выявленным онкологическим заболеванием во время беременности. Средний возраст женщин составил $33,3 \pm 5,5$ г., варьируя от 21 до 48 лет. Онкогематологическими заболеваниями страдали 95 (49%) пациенток, а у 98 (51%) были злокачественные солидные опухоли. К моменту наступления беременности и последующих родов 141 (73%) женщины ранее подвергались лечению по поводу онкологического заболевания и находились в клинической ремиссии. В 41 (21%) случае злокачественное заболевание было выявлено во время беременности. У 11 пациенток (6%) беременность протекала на фоне миелопролиферативного заболевания. В статье детальному анализу подверглись данные пациенток с онкологическим процессом, выявленным во время беременности.

Результаты

За период 2015–2020 гг. в перинатальном центре ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова была родоразрешена 41 беременная со злокачественными новообразованиями, выявленными во время беременности. Средний возраст пациенток составил $31,9 \pm 6$ лет, варьируя от 22 до 45 лет. В 39 случаях (95,1%) беременность наступила самостоятельно, в одном случае (2,4%) — после процедуры стимуляции овуляции и еще одна беременность (2,4%) — в результате экстракорпорального оплодотворения. С целью оценки распространенности опухолевого процесса пациенткам проводились УЗИ, МРТ, МСКТ, а также обследования, направленные на оценку состояния плода, такие как кардиотокография, УЗИ (фетометрия, доплерометрия). Все пациентки были заинтересованы в сохранении беременности.

В таблице 1 представлена структура онкологических заболеваний у беременных: у 16 пациенток — гемобластозы, у 25 — злокачественные солидные опухоли.

Гемобластозы и острый лимфобластный лейкоз

Диагноз устанавливался на основании морфологического исследования опухолевой ткани и/или костного мозга с использованием иммуногистохимического (ИГХ), цитогенетического и молекулярно-генетического методов в соответствии с классификацией ВОЗ [9]. С целью оценки объема и локализации поражения пациенткам выполнялись МРТ и/или УЗИ, стадирование проводилось в соответствии с критериями Ann-Arbor, модификации Cotswolds. При необходимости проводилась мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки и мягких тканей шеи с защитой плода. Позитронно-эмиссионная томогра-

Таблица 1

Структура онкологических заболеваний, выявленных во время беременности. The structure of the cancer in patients newly diagnosed during pregnancy

Локализация заболевания	(n = 41)	(n %)
Гемобластозы	16	39,0
Лимфома Ходжкина	8	19,5
Неходжкинская лимфома	7	17,1
Острый лейкоз	1	2,4
Солидные опухоли:	25	61,0
Щитовидная железа	5	12,2
Молочная железа	5	12,2
Яичник	4	9,8
Шейка матки	3	7,3
Почка	2	4,9
ЦНС	1	2,4
Меланома кожи голеностопного сустава	1	2,4
Кишечник	1	2,4
Желудок	1	2,4
Саркома мягких тканей плеча	1	2,4
Саркома забрюшинного пространства	1	2,4

фия всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выполнялась в послеродовом периоде для оценки распространенности процесса и/или эффективности лечения.

Диагноз лимфомы Ходжкина (ЛХ) (лимфогранулематоз) был установлен 8 пациенткам (табл. 2). Химиотерапевтическое лечение во время беременности выполнялось 5 из них. Показаниями к началу терапии впервые выявленной ЛХ у пациентки № 1 в начале второго триместра беременности было нарастание объема опухолевой массы с признаками сдавления органов средостения с нарастающей клиникой дыхательной недостаточности. Оптимальный ответ (частичный ответ с редукцией опухолевой массы на 75%, по данным МРТ) был достигнут после двух курсов ABVD [10]. Пациентка была родоразрешена в 39 недель через естественные родовые пути здоровым ребенком с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. На 20-е сутки послеродового периода, по данным ПЭТ/КТ, был верифицирован полный метаболический ответ.

Четырем пациенткам (№ 2–5) с установленным диагнозом ЛХ во II либо в начале III триместра беременности было проведено от 2 до 4 курсов терапии в режиме ABVD без развития серьезных нежелательных явлений. Все они родоразрешены в срок, живыми доношенными детьми.

Трем из восьми больным ЛХ (№ 6–8) специфическая терапия не проводилась. В одном случае (№ 6) диагноз ЛХ III АХ был установлен в 37 недель гестации, что при отсутствии экстренных показаний к терапии позволило отложить начало лечения на послеродовый период. У двух пациенток был рецидив ЛХ во время беременности (№ 7–8).

Беременные с рецидивом или прогрессированием ЛХ часто отказываются от предложенного лечения и обращаются за медицинской помощью уже на поздних сроках гестации. Так, у пациентки № 7 беременность наступила на фоне прогрессирования основного заболевания после 4-х линий полихимиотерапии с включением аутологичной и аллогенной родственной трансплантации стволовых клеток, а также иммунотерапии ингибитором PD1-ниволумабом. От прерывания

беременности, рекомендованного в первом триместре беременности, пациентка отказалась, была госпитализирована в 36/37 недель гестации. Учитывая тяжесть состояния (нижний парапарез, наличие массивного новообразования грудной клетки с распространением в полость спинно-мозгового канала и компрессией спинного мозга на уровне Th₇-Th₁₁), была родоразрешена путем операции кесарева сечения в 37 недель. Родился живой доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Пациентка № 8 с клиникой прогрессии заболевания (рост аксиллярных лимфатических узлов, появление лихорадки, снижение массы тела на 5 кг, проливная ночная потливость) после 4-х линий в анамнезе, на фоне беременности обратилась за медицинской помощью уже

в 37 недель гестации и была родоразрешена в 38 недель через естественные родовые пути.

Из 7 пациенток с неходжкинскими лимфомами у 5 была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ), у одной — Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, и еще у одной — Т-лимфобластная лимфома/лейкоз (табл. 2).

Несмотря на появление В-симптоматики, клиники дыхательной недостаточности до момента наступления беременности или на ранних сроках у 4 пациенток из 5 с ДБККЛ, диагноз был установлен только во II или III триместрах беременности. До момента окончательной гистологической верификации диагноза проводилась терапия глюкокортикостероидами (дексаметазон 10–20 мг/м²).

Таблица 2

Основные данные по беременным с лимфопролиферативными заболеваниями (n = 16)

№	Диагноз, стадия	Возраст больной	Диагностика срок гестации (нед)	Лечение в период беременности	Срок родов (нед)	Роды	Новорожденный (баллы по Апгар)
1	ЛХ II В	29	16/17	ABVD N2	39/40	Влагалищные	7/8
2	ЛХ II А	31	29/30	ABVD N2	37/38	Влагалищные	8/9
3	ЛХ II В	30	21/22	ABVD N4	38/39	Влагалищные	8/9
4	ЛХ II А	24	24/25	ABVD N4	37/38	Влагалищные	5/7*
5	ЛХ II В	30	23/24	ABVD N3	39/40	Влагалищные	8/9
6	ЛХ III АХ	31	37/38	Не проводилось	38/39	Влагалищные	8/9
7	Рецидив ЛХ II А	23	6/7	Отказ от лечения	37/38	Кесарево сечение	8/9
8	Рецидив ЛХ IV В	29	37/38	Не проводилось	38/39	Влагалищные	8/9
9	НХЛ ДБККЛ IV В	34	25/26	R-CHOP N3	35/36	Влагалищные	8/9
10	НХЛ ДБККЛ II А	27	32/33	R-CHOP N2	37/38	Влагалищные	8/9
11	НХЛ ДБККЛ II АХ	22	21/22	R-CHOP N3	29/30	Влагалищные	Аntenатальная гибель плода
12	НХЛ ДБККЛ II АХ	28	37/38	Не проводилось	39/40	Влагалищные	7/8
13	НХЛ ДБККЛ IV В	31	20/21	R-DA- EPOCH N1	24/25	Влагалищные	5/7
14	НХЛ Т-клеточная I А	23	12/13	Хирургическое лечение в 12\13 недель (резекция тонкой кишки). Отказ от ХТ	39/40	Влагалищные	7/8
15	НХЛ Т-клеточная II А	34	22/23	ALL-BFM 2009, блок IB	28/29	Кесарево сечение	6/8
16	ОЛЛ III В	25	26/27	ALL-BFM 2000	36/37	Влагалищные	6/8*

ЛХ — лимфома Ходжкина, НХЛ — неходжкинская лимфома, ДБККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

ABVD, R-CHOP, R-DA-EPOCH, ALL-BFM — схемы лекарственной терапии

* обусловлено осложнившейся акушерской ситуацией (начавшаяся гипоксия плода, наложение вакуум-экстрактора).

Трем пациенткам проводилась терапия R-СНОР [11]. Пациентка № 9 поступила на 25-й неделе гестации, несмотря на появление клинических проявлений заболевания за четыре месяца до наступления беременности. Тяжесть состояния определялась проявлениями дыхательной недостаточности на фоне компрессии бронхиального дерева «опухолью» средостения размерами 21,5×15,6×15,1 см, с инфильтрацией медиастинальной и костальной плевры, легких, прорастанием передней стенки грудной клетки с распространением в мягкие ткани шеи, компрессией верхней полой вены. По жизненным показаниям была начата химиотерапия R-СНОР с редукцией опухолевых масс на 40% после первого цикла химиотерапии. На 12-й день R-СНОР № 3 началась регулярная родовая деятельность с родоразрешением через естественные родовые пути в 35 недель живой недоношенной девочкой с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Пациентке № 10 диагноз установлен в 32 недели гестации, проведено два курса терапии с достижением частичного ответа (редукция опухолевых масс более 70%), что позволило пролонгировать беременность до 37/38 недель. Пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути живым доношенным мальчиком с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Пациентке № 11 диагноз установлен во втором триместре беременности, в дебюте заболевания развилась клиника острой сердечной недостаточности, признаки тампонады сердца. Суммарно проведено три курса терапии. На пятые сутки после окончания третьего курса терапии развилась антенатальная гибель плода. Проведено родовозбуждение в 29 недель беременности.

Пациентке № 13 диагноз был установлен на 20/21 неделе беременности. В качестве режима специфической терапии выбран режим R-ДА-ЕРОСН [11]. На 12-е сутки после окончания курса терапии в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, учитывая высокие риски развития гнойно-септических осложнений на фоне продолжающегося лечения основного заболевания, было проведено досрочное родоразрешение через естественные родовые пути при сроке беременности 24 недели. Родился живой недоношенный мальчик весом 700 г, дли-

ной 29 см с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов. На данный момент ребенок растет и развивается соответственно возрасту.

Пациентке № 14 с неходжкинской лимфомой на 13-й неделе беременности была выполнена диагностическая лапаротомия в связи с подозрением на «острый живот» с резекцией измененного участка тонкой кишки в пределах здоровых тканей, что позволило выявить новообразование и по результатам гистологического исследования операционного материала установить точный диагноз. От предложенной специфической терапии больная отказалась и была родоразрешена через естественные родовые пути на 40-й неделе живой доношенной девочкой с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Пациентке № 15 в 22 недели установлен диагноз НХЛ Т-клеточная II А. Учитывая высокий риск прогрессирования Т-лимфобластной лимфомы, пациентке по жизненным показаниям было рекомендовано досрочное родоразрешение с последующим проведением высокодозной специфической ПХТ. Однако с учетом отказа пациентки от родоразрешения выбрана тактика проведения сдерживающего курса ПХТ по протоколу ALL IC-BFM 2009 блок IV (цитарабин, циклофосфан и интратекальные введения метотрексата) с исключением из протокола 6-MP до достижения желательного срока для родоразрешения (который определен как 28 недель и масса плода 850 г). В 28/29 недель путем кесарева сечения родилась живая, недоношенная, девочка массой 1060 г, длиной 39 см с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов.

Пациентке № 16 с верифицированным диагнозом острого лимфобластного лейкоза, VIII вариант в период 26/27 недель гестации было проведено лечение по протоколу ALL-BFM 2000 [12] с достижением 1-й костно-мозговой ремиссии. Развившиеся осложнения в виде постцитостатической панцитопении 3–4 степени и токсического гепатита потребовали прекращения проведения 2-й индукционной фазы химиотерапии. В связи с развитием преэклампсии на 37-й неделе беременности было проведено родоразрешение через естественные родовые пути живым недоношенным мальчиком с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов.

Основные данные по ведению беременности, родоразрешению, состоянию новорожденных у онкогематологических больных представлены в табл. 2.

Злокачественные солидные опухоли

У 25 пациенток (61%) были обнаружены солидные опухоли: рак щитовидной железы ($n = 5$, 12,2%), рак молочной железы ($n = 5$, 12,2%), злокачественные опухоли яичника ($n = 4$, 9,8%), рак шейки матки ($n = 3$, 7,3%), злокачественное образование почки ($n = 2$, 4,9%). На опухоли ЦНС, кишечника, желудка, саркому мягких тканей, лейомиосаркому забрюшинного пространства и меланому пришлось по одному случаю (2,4%), табл. 1. У семи пациенток солидные новообразования выявлены в I триместре, у тринадцати — во II, у пяти — в III триместре.

Рак молочной железы был выявлен во время беременности у пяти пациенток. У четырех из них новообразование диагностировано в III стадии заболевания, у одной беременной — во II стадии. У пациентки со II стадией заболевания (пациентка № 17) опухоль диагностирована в сроке беременности 33/34 недели. Лечение было отложено на послеродовой период. Пациентка родоразрешена в 37 недель через естественные родовые пути. Родившийся ребенок оценен по шкале Апгар 5/7 баллов, что обусловлено осложнившейся акушерской ситуацией (начавшаяся гипоксия плода, наложение вакуум-экстрактора). У пациентки № 18 с III стадией заболевания опухоль была выявлена при сроке беременности 25/26 недель. В связи с категорическим отказом пациентки от проведения химиотерапии во время беременности родоразрешение было проведено в 34 недели путем операции кесарева сечения с целью последующего раннего начала противоопухолевой терапии. Родился живой недоношенный мальчик весом 2350 г, ростом 43 см с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Остальным пациенткам с III стадией заболевания проведено от 2 до 4 курсов химиотерапии по схеме АС (доксорубин, циклофосфан) либо ЕС (эпирубин, циклофосфан) во время беременности. У всех данных пациенток родоразрешение происходило в срок через естественные родовые пути

доношенными детьми с оценкой по шкале Апгар 7/8 — 8/9 баллов.

Из четырех пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, только в одном случае была неэпителиальная опухоль. В остальных случаях выявлен рак яичников (high-grade — в двух случаях, low-grade — в одном случае). У двух пациенток опухоль выявлена в I триместре беременности, у двух — во II триместре беременности. Лишь у одной пациентки с I стадией заболевания операцию удалось реализовать лапароскопическим доступом в адекватном объеме, в остальных случаях была выполнена конверсия в лапаротомию с аднексэктомией, резекцией большого сальника, биопсией контрлатерального яичника. В дальнейшем две пациентки с high-grade опухолями получали химиотерапию во время беременности (ТСб, Паклитаксел, Карбоплатин). Пациентка № 25 со стромальноклеточной опухолью отказалась от прерывания беременности и лечения на фоне беременности. Самостоятельные влагилищные роды произошли в сроке 38 недель беременности. Родился доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. На восьмые сутки послеродового периода выполнена лапаротомия, гистераднексэктомия, в связи с установленным продолженным ростом опухоли (по данным УЗИ, КТ, МРТ). Морфологически опухоль Сертоли-Лейдига подтверждена в контрлатеральном яичнике, в париетальной брюшине.

У одной из пациенток с high-grade опухолью яичника (пациентка № 22) в связи с развитием синдрома задержки развития плода, маловодия, нарушения маточно-плацентарного кровотока от Ia до II степени от третьего курса химиотерапии на фоне беременности было решено отказаться и родоразрешить пациентку в 34 недели гестации. Одномоментно с операцией кесарева сечения выполнена экстирпация матки с придатками, оментэктомия и биопсия лимфатических узлов. Родился живой недоношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 7/7 баллов. В результате гистологического исследования выявлена серозная high-grade карцинома во втором яичнике с признаками лечебного патоморфоза. Данных за метастатическое поражение большого сальника и лимфоузлов не получено. Лекарственное лечение продолжено после родов.

У пациентки № 23 с high-grade карциномой, прооперированной в сроке 22 недели беременности, проведено 4 курса химиотерапии по схеме TCb (Паклитаксел, Карбоплатин), далее в сроке 38 недель беременности выполнено кесарево сечение с одномоментной гистерэктомией, экстирпацией большого сальника. Родился живой доношенный мальчик весом 3070 г, длиной 51 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Лекарственное лечение продолжено после родов.

У пациентки № 24 по поводу Low-grade карциномы яичника выполнена лапароскопия, аднексэктомия слева, резекция большого сальника, биопсия контрлатерального яичника в сроке 22 недели беременности, установлен диагноз рак яичника IA стадии. В 36 недель беременности выполнено кесарево сечение в связи с преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты, при дополнительной ревизии органов брюшной полости, биопсии брюшины данных за прогрессирование не обнаружено. Родилась здоровая девочка весом 2910 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

У трех пациенток во время беременности был выявлен рак шейки матки. У пациентки № 26 новообразование (T2bN0M0) выявлено в 25/26 недель беременности, проведено 2 цикла химиотерапии по схеме TP (паклитаксел, цисплатин) с положительным эффектом (регресс опухоли на 40%). В 37/38 недель проведено кесарево сечение с одномоментной радикальной гистерэктомией (Piver III). Родился здоровый доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

У пациентки № 27 в сроке беременности 18 недель выявлено образование шейки матки (6 см в диаметре). За специализированной помощью беременная обратилась лишь в 28/29 недель в связи с прогрессивно ухудшающимся состоянием. Учитывая наличие синдрома задержки развития плода, нарушения маточно-плацентарного кровотока III ст. и начавшейся гипоксии плода, проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения с временной билатеральной эмболизацией маточных артерий в 29 недель. Родился живой недоношенный мальчик массой 940 г и длиной 35 см с оценкой по шкале Апгар

6/7 баллов. В послеродовом периоде была запланирована радикальная сочетанная лучевая терапия, однако выявлена двухсторонняя тромбоэмболия, флотирующий тромб в нижней полой вене, тромбы в подвздошных сосудах, заднеберцовых венах слева на всем протяжении, справа в проксимальной трети голени в просвете суральных вен задней медиальной группы, что явилось противопоказанием для проведения специализированного лучевого лечения. Пациентке был установлен кава-фильтр и проводилась антикоагулянтная терапия. На 24-е сутки послеродового периода в связи с маточным кровотечением была выполнена радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией.

Пациентка № 28 получала системное лекарственное лечение по поводу рака шейки матки IV стадии без положительной динамики. От своевременно предложенного радикального лечения в раннем сроке беременности пациентка отказалась. В связи с продолженным ростом опухоли в сроке беременности 36 недель выполнено кесарево сечение с одномоментной субтотальной гистерэктомией для проведения дальнейшей лучевой терапии. Родился живой мальчик весом 3000 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Все новообразования щитовидной железы ($n = 5$) выявлены в первой стадии заболевания. У трех из пяти пациенток (пациентки № 29, 30, 31) папиллярная карцинома диагностирована в сроке гестации 20/21, 22/23 и 27/28 недель беременности. Диагноз подтвержден ультразвукографически и методом тонкоигольной аспирационной биопсии. Лечение было отложено на послеродовый период. Беременности протекали без осложнений со стороны основного заболевания, пациентки были родоразрешены в срок через естественные родовые пути. Все дети были доношены и соответствовали сроку гестации. У четвертой пациентки (пациентка № 32) опухоль была выявлена с помощью УЗ-исследования при сроке беременности 8/9 недель. Экстирпация щитовидной железы была выполнена в 13/14 недель беременности в связи с увеличением темпов роста опухоли. Далее беременность протекала без осложнений. В 39 недель было проведено плановое кесарево сечение (по акушерским показаниям: два рубца

на матке), в результате которого родился живой доношенный ребенок. У пятой пациентки (пациентка № 33) карцинома щитовидной железы была выявлена в 6 недель беременности. В 17/18 недель проведено МРТ мягких тканей шеи: обнаружена опухоль правой доли щитовидной железы с распространением на перешеек и капсулу. При сроке беременности 22 недели проведена экстирпация щитовидной железы с резекцией мышечного слоя пищевода, шейвингом трахеи и микрохирургическим невролизом возвратного гортанного нерва. Далее беременность протекала без осложнений, роды — в 38 недель через естественные родовые пути живым доношенным ребенком с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

У двух беременных было выявлено новообразование почек. В обоих случаях заболевание было выявлено в I стадии при проведении планового УЗИ во время беременности. У первой пациентки опухоль была выявлена в 18 недель. Лечение было отсрочено до послеродового периода в связи с отсутствием роста образования во время беременности. Пациентка родоразрешена в 39 недель через естественные родовые пути живым доношенным ребенком (оценка по шкале Апгар — 6/8 баллов в результате осложнившейся акушерской ситуации: начавшаяся гипоксия, вакуум-экстракция плода). У второй пациентки новообразование было выявлено в первом триместре беременности. В плановом порядке при сроке беременности 16/17 недель была проведена роботассистированная ретроперитонеоскопическая резекция левой почки, в результате установлен диагноз светлоклеточный рак почки (T1bN0M0). Дополнительной терапии во время беременности пациентке не потребовалось. В связи с начавшейся родовой деятельностью в 37 недель пациентка родоразрешена через естественные родовые пути. Родилась живая доношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

У двух пациенток во время беременности было выявлено новообразование с локализацией в желудочно-кишечном тракте (рак толстой кишки в одном случае и рак желудка — в другом). В первом случае пациентке с аденокарциномой сигмовидной кишки (T3NxM0) диагноз был установлен при проведении оперативного

вмешательства по поводу кишечной непроходимости в 17/18 недель беременности. Была произведена лапаротомия, резекция сигмовидной кишки по Гартману с наложением колостомы. Роды произошли в срок через естественные родовые пути доношенной девочкой с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Через 5 месяцев после родов было проведено лапароскопическое восстановление непрерывности толстой кишки, устранение колостомы. Во втором случае, несмотря на жалобы пациентки еще до наступления беременности и на ранних сроках на боли в эпигастриальной области, тошноту и рвоту, дообследование назначено не было и проводилось только симптоматическое лечение. Диагноз рака желудка был установлен только в 29/30 недель, когда у беременной началась рвота «кофейной гущей». По результатам биопсии дефекта слизистой нижней трети желудка, выявленного при проведении ФГДС, был подтвержден диагноз диффузного рака желудка. Для уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения пациентки проведено МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: выявлено новообразование дна желудка, лимфаденопатия по малой кривизне. Также проведено МСКТ органов грудной клетки (отдаленные метастазы не обнаружены). Установлен диагноз: рак желудка cT3NxM0 G3, HER-2/neu негативный. Пациентка родоразрешена в 33 недели путем операции кесарева сечения. Родилась живая недоношенная девочка массой 2290 г, длиной 43 см и оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Пациентке безотлагательно было начато специализированное лечение.

У пациентки № 38 меланомы кожи голеностопного сустава установлена в III триместре беременности. В 40 недель было проведено кесарево сечение в плановом порядке по акушерским показаниям (два рубца на матке) с одномоментным удалением меланомы кожи. Родился живой доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Пациентка № 39 с лейомиосаркомой забрюшинного пространства в 27 недель беременности обратилась к акушеру-гинекологу женской консультации по месту жительства с жалобами на отек и боли в правой паховой области. Выполнено УЗИ сосудов нижних конечностей,

выявлен тромбоз наружной подвздошной вены, общей бедренной вены, глубокой бедренной вены с признаками начальной реканализации. Назначена антикоагулянтная терапия с положительным эффектом. При последующим плановом обследовании через 2 недели выявлено повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), назначено УЗИ брюшной полости, выявлены очаговые образования паренхимы печени, тромбоз нижней полой вены. Для уточнения диагноза выполнено МРТ брюшной полости: обнаружена опухоль забрюшинного пространства размерами 89×70×71 мм с инвазией в нижнюю полую вену с признаками умеренной портальной гипертензии, множественные депозиты обеих долей печени. В 32 недели в связи с отрицательной динамикой основного заболевания (увеличение размеров печени, расширение диаметра воротной и селезеночной вен, увеличение размеров образования забрюшинного пространства до 117×73×73 мм) пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в 34 недели. Родилась живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, одновременно выполнена биопсия печени, морфологически установлен диагноз лейомиосаркомы.

Пациентка № 40 с саркомой мягких тканей плеча была прооперирована за 1,5 месяца до наступления беременности (иссечение опухоли с резекцией плечевой мышцы) и было рекомендовано проведение адьювантной химиотерапии, от которой она отказалась в связи с наступлением беременности. При сроке гестации 22/23 недели зарегистрирован продолженный рост опухоли (подтвержденный методами УЗИ, МРТ, биопсии опухоли). Проведено три курса химиотерапии по схеме VAC-VACA с последующим родоразрешением в 39 недель беременности. Родился живой доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Злокачественное новообразование головного мозга было выявлено у одной пациентки. В 32 недели беременности на фоне выраженной головной боли у пациентки № 41 возник приступ нарушения речи по типу моторной афазии с последующей генерализацией. При проведении МРТ головного мозга была выявлена опухоль левых лобной и теменной долей с распро-

странением на мозолистое тело. Беременная была родоразрешена в 35/36 недель путем операции кесарева сечения. Родилась живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Через день после родов возобновились фокальные соматомоторные припадки по Джексоновскому типу в правой ноге и руке. Пациентке было проведено хирургическое вмешательство в объеме краниотомии, удаления опухоли под нейрофизиологическим контролем. По результатам гистологического исследования установлен диагноз анапластическая олигодендроглиома с мутацией IDH 1 (R132H), Grade III.

Основные данные по ведению беременности, родоразрешению, состоянию новорожденных у пациенток с солидными новообразованиями представлены в табл. 3–4.

Резюме

В нашем исследовании специализированное лечение во время беременности получало большинство пациенток (63,4%). Химиотерапия проводилась 19 (46,3%) пациенткам (в двух случаях в комбинации с хирургическим лечением), только хирургическое лечение — 7 (17,1%) пациенткам. В 36,6% случаев специализированное лечение было отложено на послеродовой период.

В большинстве случаев роды были срочными ($n = 28$, 68,3%). Основная часть пациенток ($n = 27$, 65,8%) родоразрешена через естественные родовые пути. Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 14 женщин (34,2%), из них — в четырех случаях — по акушерским показаниям. В остальных 10 случаях показанием к оперативному родоразрешению являлось либо ухудшение течения основного заболевания, либо необходимость более раннего родоразрешения для проведения специфической терапии (в связи с отказом женщин получать противоопухолевое лечение на фоне беременности).

При анализе состояния новорожденных было выявлено, что все дети, рожденные в срок ($n = 28$, 68,3%), соответствовали сроку гестации и были доношенными, вне зависимости от того, получали ли их матери во время беременности специализированное лечение или нет.

Из 11 пациенток с гемобластомами, получавших химиотерапевтическое лечение

Таблица 3

Основные данные по беременным со злокачественными опухолями репродуктивных органов (n=8)

№	Диагноз, стадия	Возраст больной	Диагностика срок гестации (нед)	Лечение в период беременности	Срок родов (нед)	Роды	Новорожденный (баллы по Апгар)
17	Рак молочной железы II	39	33/34	Не проводилось	37/38	Влагалищные	5/7*
18	Рак молочной железы III	32	25/26	Отказ от лечения	34/35	Кесарево сечение	7/8
19	Рак молочной железы III	37	20/21	АС N=2	37/38	влагалищные	7/8
20	Рак молочной железы III	45	20/21	ЕС N=4	39/40	влагалищные	8/9
21	Рак молочной железы III	34	13/14	АС N=4	38/39	влагалищные	8/9
22	Рак яичников IVB	34	24/25	Аднэксэктомия в 25 нед. ТСb N=2	34/35	Кесарево сечение с экстирпацией матки с придатками, экстирпацией большого сальника	7/7
23	Рак яичников IVB	29	10/11	Аднэксэктомия в 22 нед. ТСb N=4	38/39	Кесарево сечение с экстирпацией матки с придатками, экстирпацией большого сальника	8/9
24	Рак яичников IA	34	14/15	Левосторонняя аднэксэктомия, биопсия контрлатерального яичника, резекция б/сальника в 22 нед.	36/37	Кесарево сечение (преждевременная отслойка плаценты).	7/8
25	Стромально-клеточная опухоль яичника IVB	37	12/13	Левосторонняя аднэксэктомия, биопсия контрлатерального яичника, резекция б/сальника в 17 нед.	38/39	Влагалищные роды. Экстирпация матки с правыми придатками на 8 суток (продолженный рост опухоли)	8/9
26	Рак шейки матки IVB	34	25/26	TP N=2	37/38	Кесарево сечение+радикальная гистерэктомия	8/9
27	Рак шейки матки IVB2	41	18/19	Не проводилось	29/30	Кесарево сечение с эмболизацией маточных артерий**, радикальная гистерэктомия на 24-е сутки	6/7
28	Рак шейки матки IVB	33	15/16	ТСb, N=3	36/37	Кесарево сечение с эмболизацией маточных артерий, субтотальная гистерэктомия (продолженный рост опухоли). Лучевая терапия в послеродовом периоде	7/8

АС — доксорубин+циклофосфан, ЕС — этирубин+циклофосфан, ТСb — паклитаксел+карбоплатин, TP — паклитаксел+карбоплатин

* обусловлено осложнявшейся акушерской ситуацией (начавшаяся гипоксия плода, наложение вакуум-экстрактора)

** преждевременное родоразрешение в связи с синдромом задержки развития плода, нарушения маточно-плацентарного кровотока III ст. и начавшейся гипоксией плода

Таблица 4

Основные данные по беременным с новообразованиями непродуктивных органов (n=13)

№	Диагноз, стадия	Возраст больной	Диагностика срок гестации (нед)	Лечение в период беременности	Срок родов (нед)	Роды	Новорожденный (баллы по Апгар)
29	Рак щитовидной железы I	34	20/21	Не проводилось	39/40	Влагалищные	7/8
30	Рак щитовидной железы I	39	22/23	Не проводилось	39/40	Влагалищные	8/9
31	Рак щитовидной железы I	40	27/28	Не проводилось	40/41	Влагалищные	8/9
32	Рак щитовидной железы I	26	8/9	Экстирпация щитовидной железы в 13/14 нед	39/40	Кесарево сечение	8/9
33	Рак щитовидной железы I	27	6/7	Экстирпация щитовидной железы в 22 нед	38/39	Влагалищные	8/9
34	Рак почки I	44	18/19	Не проводилось	39/40	Влагалищные	6/8*
35	Рак почки I	36	7/8	Робот-ассистированная резекция почки в 16/17 нед	37/38	Влагалищные	8/9
36	Рак сигмовидной кишки рТ3NxM0	37	17/18	Экстренная резекция кишки (операция Гартмана) в 17/18 нед	39/40	Влагалищные. Через 5 мес. После родов закрытие колостомы	8/9
37	Рак желудка сT3NxM0	22	29/30	Не проводилось	33/34	Кесарево сечение	7/8
38	Меланома кожи голеностопного сустава (T2aNxMx)	40	40/41	Не проводилось	40/41	Кесарево сечение + иссечение опухоли	8/9
39	Саркома забрюшинного пространства IV	31	29/30	Не проводилось	34/35	Кесарево сечение	7/8
40	Саркома мягких тканей плеча	28	22/23	VAC-VACA в 26, 30 и 32 недели	39/40	Влагалищные	7/8
41	Опухоль ЦНС (глиома)	36	32/33	Не проводилось	35/36	Кесарево сечение, через сутки экстренная краниотомия, удаление опухоли	8/9

* обусловлено осложнившейся акушерской ситуацией (начавшаяся гипоксия плода, наложение вакуум-экстрактора)
VAC-VACA — винкристин+доксорубин+циклофосфамид+дактиномицин

во время беременности, у пятерых дети родились с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, у одной — 7/8 баллов. У четырех новорожденных более низкие оценки были связаны либо с недоношенностью (очень ранние и ранние преждевременные роды), либо с осложнившейся акушерской ситуацией в родах. У одной пациентки беременность закончилась антенатальной гибелью плода.

В группе пациенток со злокачественными опухолями репродуктивных органов, химиотерапию получали семь беременных. Из них у четырех беременных дети родились с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, а у трех — 7/7 и 7/8 баллов, что в двух случаях, вероятно, связано с более ранним сроком родоразрешения.

В группе пациенток с новообразованиями нерепродуктивных органов специализированное лечение во время беременности получали 5 пациенток, из них химиотерапия проводилась только одной беременной. У всех них дети рождены в срок с оценкой по шкале Апгар 7/8 — 8/9 баллов.

Заключение

С целью диагностики злокачественной опухоли во время беременности используют УЗИ, МРТ. При необходимости, взвешивая риск/пользу, выполняют рентгенографию либо спиральную КТ грудной клетки с экранированием матки. Гистологическая верификация

необходима и выполняется путем биопсии опухоли, при невозможности биопсии опухоли, как, например, в случае рака яичника, выполняют незамедлительно хирургическое вмешательство.

При подозрении на злокачественный процесс и необходимость хирургического вмешательства целесообразно, если это возможно, отложить его до срока после 15/16 недель.

Доступ для хирургического вмешательства не носит принципиального характера. Оптимальным сроком для лапароскопического доступа является 14–16 недель беременности.

При необходимости проведения системного лекарственного лечения начинать его возможно со второго триместра беременности. Последнее введение химиотерапии следует выполнять за 3 недели до родов с целью минимизации осложнений со стороны матери и плода.

Ведение беременности и родоразрешение данной категории пациенток должно осуществляться в специализированном многопрофильном медицинском центре, в штате которого есть все необходимые специалисты. Это позволит провести полноценное обследование пациентки и назначить адекватное и своевременное лечение с минимизацией рисков для плода, что даст возможность пролонгировать беременность до доношенного срока и создать условия для рождения здорового ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2018г. (заболеваемость и смертность) / ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 250 с.
2. Boudy A.S, Zaccarini F, Selleret L. et al. Oncological management of pregnancy-associated cancers: analysis from the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. *Acta Oncol.* 2020 Jun 11:1–8. PMID: 32525429. doi:10.1080/0284186X.2020.1767300.
3. Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. и др. Персонализация в лечении рака шейки матки во время беременности. *Вопросы онкологии.* 2015. Т. 61. № 3. С. 486–493.
4. Pimmix C.C., Andraos T.Y., Milgrom S. et al. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017 Jun; 12(3): 251–256. PMID: 28470380. doi: 10.1007/s11899-017-0386-x.
5. Cordeiro C.N, Gemignani M.L. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Mar; 72(3): 184–193. PMID: 28304416. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000407
6. Bachanova V., Joseph M. Connors. Hodgkin Lymphoma in Pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Sep; 8(3): 211–217. PMID: 23749243. doi: 10.1007/s11899-013-0163-4.
7. Parazzini F., Franchi M., Tavani A., et al. Frequency of pregnancy related cancer: a population based lincage study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Mar; 27(3):613–619. PMID: 28107260. doi: 10.1097/IGC.0000000000000904.
8. de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K. et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):337–346. PMID: 29395867. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30059-7.

9. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–90. PMID: 26980727. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
10. Eichenauer D.A., Aleman B.M., André M., et al. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4). PMID: 32169225 DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
11. Chaganti S., Illidge T., Barrington S., et al. BSH Guidelines for the management of diffuse large B- cell Lymphoma. *BJH* 2016; 174(1):43–56). PMID: 27196701 DOI: 10.1111/bjh.14136.
12. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., et al. 2010. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115(16):3206–3214. PMID: 20154213 DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146.

АВТОРЫ

Ульрих Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ онкогинекологии и онкофертильности НИЦМУ ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, 197341 Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова SPIN-код: 1110–1844, AuthorID: 668989 ORCID 0000–0002–2701–8812, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

Ulrikh E.A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., head of Gynecologic oncology and Oncofertility Department of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia; prof. of Department of Oncology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia SPIN-код: 1110–1844, AuthorID: 668989 ORCID 0000–0002–2701–8812, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

Салогуб Галина Николаевна, врач-гематолог, кандидат медицинских наук, доцент. Заведующая кафедрой внутренних болезней Центра Алмазова, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341. e-mail: salogub@bk.ru, AuthorID: 90952

Salogub G.N., M.D., Hematologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, e-mail: salogub@bk.ru, AuthorID: 90952

Калинина Евгения Александровна, врач акушер-гинеколог. ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341, e-mail: evgenia_kalinina@list.ru, SPIN-код: 1790–9839, AuthorID: 715336

Kalinina E.A., Obstetrician-gynecologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, e-mail: evgenia_kalinina@list.ru, SPIN-код: 1790–9839, AuthorID: 715336

Безруких Вадим Андреевич, врач-гематолог. ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341, e-mail: ikar19882012@gmail.com, SPIN-код: 6326–2635, AuthorID: 849431

Bezrukih V.A., Hematologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, e-mail: ikar19882012@gmail.com, SPIN-код: 6326–2635, AuthorID: 849431

Дикарева Елена Леонтьевна, врач онколог-гинеколог, кандидат медицинских наук ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341. 35. e-mail: oreononco.dikareva@rambler.ru, SPIN-код: 9020–8765, AuthorID: 1066085

Dikareva E.L., Oncologist gynecologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, e-mail: oreononco.dikareva@rambler.ru, SPIN-код: 9020–8765, AuthorID: 1066085

Комличенко Эдуард Владимирович, врач акушер-гинеколог, д.м.н., Директор клиники Центра Алмазова, профессор кафедры организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования Центра Алмазова, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, SPIN-код: 9815–7555, AuthorID: 715180

Komlichenko E.V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Prof., Oncologist gynecologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, SPIN-код: 9815–7555, AuthorID: 715180

Ли Ольга Алексеевна, врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ПЦ ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341. AuthorID: 546320

Li O.A., M.D., Oncologist gynecologist of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia oreononco.dikareva@rambler.ru AuthorID: 546320

Первунина Татьяна Михайловна, врач-педиатр, д.м.н. Директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург. 197341. SPIN-код: 3288–4986, AuthorID: 406134

Pervunina T.M., M.D., head of Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova st., 2, St. Petersburg, Russia, SPIN-код: 3288–4986, AuthorID: 406134

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest: the authors declare no conflict of interest.

При финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (номер соглашения 075-15-2020-901 от 13.11.2020)

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).