DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-31-36

BY-NC-SA

Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности

Е.С. Ахапкина[1] ✉, Л.М. Азуева[2], М.И. Макиева[1], Е.С. Полушкина[1], В.В. Зубков[1, 2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка влияния изменений тактики ведения беременности с раком молочной железы на состояние и особенности ведения новорожденных.

Дизайн. Ретроспективно-проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Осуществлены оценка и сравнение данных о ведении беременностей и особенностях состояния и ведения новорожденных в двух группах. Первую группу составили 68 новорожденных, родившиеся у матерей с раком молочной железы с 2013 по 2019 год, сведения из медицинской документации были собраны и проанализированы ретроспективно. Во вторую (проспективную) группу вошли 75 детей, рожденные у матерей с раком молочной железы во время беременности с 2020 по 2023 год. Исследование проводилось на базе отделения новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты. Группы исследования статистически значимо различались по срокам беременности на момент родоразрешения, что обусловлено изменившейся тактикой ведения пациенток с раком молочной железы во время беременности. В проспективной группе значимо больше детей (61 (81,3%) ребенок) родились доношенными ($p < 0,05$). Пролонгирование абсолютного большинства беременностей в проспективной когорте пациенток определило различия в состоянии и ведении новорожденных. Так, у детей первой группы продолжительность стационарного лечения после рождения была значимо меньше, чем во второй (4 и 7 дней соответственно, $p < 0,05$). В проспективной группе с диагнозом «Здоров» из родильного дома выписан 41 (54,7%) ребенок, в ретроспективной — всего 9 (13,2%) детей (поправка Йейтса, $p < 0,05$).

Заключение. Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что в неонатальном периоде тяжесть состояния детей, родившихся у матерей с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапии, а сроком гестации при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости. Данные нашего исследования подтверждают, что пролонгирование беременности до доношенных сроков значимо улучшает перинатальные исходы у матерей с раком молочной железы во время беременности.

Ключевые слова: новорожденные, рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, химиотерапия.

Для цитирования: Ахапкина Е.С., Азуева Л.М., Макиева М.И., Полушкина Е.С., Зубков В.В. Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности. Доктор.Ру. 2024;23(5):31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-31-36

Positive Trends in Perinatal Outcomes in Mothers with Breast Cancer during Pregnancy

E.S. Akhapkina[1] ✉, L.M. Azueva[2], M.I. Makieva[1], E.S. Polushkina[1], V.V. Zubkov[1, 2]

[1] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119435

ABSTRACT

Aim. To evaluate the impact of changes in the treatment of pregnancy with breast cancer on the condition and characteristics of the newborn.

Design. Retrospective prospective cohort study.

Materials and methods. Evaluation and comparison of data on pregnancy management and characteristics of the condition and management of newborns in two groups. The first group consisted of 68 newborns born to mothers with breast cancer from 2013 to 2019, data from medical records were collected and analyzed retrospectively. The second (prospective) group included 75 children born to mothers with breast cancer during pregnancy from 2020 to 2023. The study was conducted on the basis of the department of newborn National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

Results. The study groups differed statistically in the dates of pregnancy at the time of delivery, which is due to the changed treatment of patients with breast cancer during pregnancy. In the prospective group significantly more children (61 (81.3%) child) were born pregnant ($p < 0.05$). The absolute majority of pregnancies in a prospective cohort of patients determined differences in the condition and behavior of newborns. Thus, in the first group of children, the duration of hospital treatment after birth was significantly shorter than in the second (4 and 7 days respectively, $p = 0.000$). In the prospective group with the diagnosis «Healthy» 41 (54.7%) children were discharged from the maternity hospital, in the retrospective group only 9 (13.2%) children (Yates correction, $p < 0.05$).

✉ Ахапкина Елена Сергеевна / Akhapkina, E.S. — E-mail: e_akhapkina@oparina4.ru

Conclusion. Studies of domestic and foreign authors have shown that in the neonatal period, the severity of the condition of children born to mothers with oncological diseases, including breast cancer, is not due to the influence of the mother's disease and chemotherapy, The duration of gestation at birth and the extent of morphofunctional immaturity. Our research confirms that the extension of pregnancy before the delivery time significantly improves perinatal outcomes in mothers with breast cancer during pregnancy.
Keywords: newborn, breast cancer associated with pregnancy, chemotherapy.

For citation: Akhapkina E.S., Azueva L.M., Makieva M.I., Polushkina E.S., Zubkov V.V. Positive trends in perinatal outcomes in mothers with breast cancer during pregnancy. Doctor.Ru. 2024;23(5):31–36. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-5-31-36

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности в мире. Особую группу пациентов с онкологическими заболеваниями составляют женщины репродуктивного возраста, у которых злокачественное новообразование диагностируется во время беременности. Частота выявления онкологических заболеваний во время гестации увеличивается с каждым годом, особенно в развитых странах, в связи с увеличением возраста женщин, реализующих свою репродуктивную функцию. Одним из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний во время беременности является рак молочной железы, который встречается в 1–3 случаях на 1000 беременностей. Это заболевание особенно трудно выявить во время гестации, поскольку некоторые симптомы, включая увеличение груди и изменение ее формы и плотности, изначально считаются физиологическими проявлениями беременности [1, 2].

Лечение онкологического заболевания женщины во время беременности является мультидисциплинарной задачей, решением и исследованием которой активно занимаются врачи-онкологи, акушеры-гинекологи и неонатологи. Стоит отметить, что еще 10 лет назад основной рекомендацией для данной категории пациенток было прерывание беременности на ранних сроках или досрочное родоразрешение на более поздних сроках гестации. Так, результаты опроса бельгийских исследователей, проведенного в 2012 году среди акушеров-гинекологов и онкогинекологов из 246 медицинских учреждений 14 стран Европы, показали, что половина специалистов рекомендовали прерывание беременности в случае сочетания ее с онкологическим заболеванием, другая часть предлагала индукцию преждевременных родов с последующим началом лечения в послеродовом периоде [3]. Тогда врачи не имели опыта ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы. Перед акушерами-гинекологами и онкологами стояло множество вопросов, касающихся влияния онкологического заболевания на течение беременности и развитие плода, риска метастазирования клеток через плаценту плоду, выбора схем химиотерапии, исключающих осложнения течения беременности и фетотоксичность, эффективности применяемых схем химиотерапии, позволяющих пролонгировать беременность не в ущерб жизни женщины.

Влияние химиотерапии на организм матери и плода зависит от нескольких факторов, включая продолжительность и время воздействия, дозу препаратов, достигающую плода, а также механизмы воздействия химиопрепаратов на клеточный метаболизм [2, 4].

В различных исследованиях сообщалось о неблагоприятных перинатальных исходах у женщин с раком молочной железы во время беременности, причем наиболее частым из них была названа недоношенность. По данным литературы, беременность, осложненная раком молочной железы, подвергалась большему риску преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод [5–8]. Были также отмечены более высокие проценты задержки роста плода и мертворождений при беременностях у данной когорты пациенток [9]. Ранние неонатальные осложнения у детей матерей с раком молочной железы включали значимо более частую госпитализацию новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, гематологические нарушения (особенно неонатальную анемию), низкий вес при рождении и другие расстройства, связанные с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью (респираторный дистресс-синдром, метаболические нарушения, сепсис, желтуху новорожденных и некротизирующий энтероколит) [10, 11].

Зарубежные и отечественные работы говорят о большом вкладе в проблему акушерских и неонатальных осложнений именно ятрогенного эффекта преждевременной индукции родов для возможности применения более агрессивных схем химиотерапии у матери сразу после родоразрешения [10, 12].

Отдельное внимание ученых уделялось риску плацентарного метастазирования рака молочной железы. Однако за несколько десятилетий изучения данного вопроса не было зарегистрировано ни одного случая отдаленного метастазирования плода. Вовлечение плода возможно при ворсинчатой инвазии материнских раковых клеток, при этом метастазы в плаценту обычно ограничиваются ее межворсинчатым пространством. Эпигенетические изменения плаценты и последующие потенциальные долгосрочные риски, с которыми могут столкнуться дети при беременности с метастазами в плаценту, должны быть дополнительно изучены в будущих проспективных исследованиях [13, 14].

Транзиторная миелосупрессия новорожденного является редким, но потенциально серьезными неонатальным осложнением, вызванным воздействием химиотерапии. Чтобы избежать этого риска и последующих гематологических осложнений во время родов, таких как кровотечение, сепсис или смерть, предлагается по крайней мере трехнедельный период между последним введением химиотерапии и родами, чтобы дать возможность костному мозгу плода восстановиться [15].

Современные рекомендации по ведению беременных женщин с онкологическими заболеваниями включают пролонгирование беременности до доношенных сроков с применением химиотерапии [16]. В настоящее время разработаны схемы лечения, позволяющие минимизировать токсическое воздействие препаратов на плод. Применение химиотерапии считается безопасным и приемлемым во втором и третьем триместрах беременности. Комплексная работа профильных специалистов позволяет улучшить онкологические и акушерские исходы.

В Национальном медицинском исследовательском центре имени академика В.И. Кулакова с 2013 по 2023 год наблюдались более 1300 женщин с онкологическими заболеваниями во время гестации. За 10 лет рекомендации лечения беременной женщины с раком молочной железы и их новорожденных менялись по результатам проведения научных исследований онкологов, акушеров-гинекологов и неонатологов Центра. Анализ результатов полученных исследований позволил оптимизировать тактику ведения данной

когорты пациенток: она предусматривает пролонгирование беременности по возможности до доношенных сроков с лечением женщин разрешенными химиотерапевтическими препаратами, что также соответствует мировым стандартам.

Целью данного исследования явилась оценка влияния изменений тактики ведения беременности с раком молочной железы на состояние и особенности ведения новорожденных.

Дизайн: ретроспективно-проспективное когортное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследования были выделены две группы новорожденных, родившихся у матерей с раком молочной железы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2013 по 2023 год. Первую (ретроспективную) группу сравнения составили 68 детей, родившиеся у 65 матерей с раком молочной железы с 2013 по 2019 год. Во вторую (проспективную) группу вошли 75 новорожденных у 75 матерей с раком молочной железы, рожденные с 2020 по 2023 год.

В работе оценивались возраст пациенток, существующий паритет, особенности ведения беременности пациенток, включающие время постановки диагноза рака молочной железы, количество проведенных курсов и виды препаратов химиотерапии во время беременности, осложнения после проведенного лечения, наличие сопутствующих соматических и акушерских патологий, вид и особенности родоразрешения. У новорожденных оценивались срок гестации и антропометрические данные при рождении, особенности и сроки госпитализации в стационаре, возникновение отдельных состояний, характерных для периода новорожденности, данные дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, состояние и диагноз новорожденного при выписке.

Выделенные качественные и количественные параметры из анализируемой медицинской документации вносились в специально разработанную тематическую карту с последующим оформлением базы данных в форме таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку проводили методами вариационной описательной статистики с использованием программы MedCalc. Для распределения количественных признаков проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± SD). В случае, когда распределение данных в выборке отличалось от нормального, результаты представлены как медиана (25–75-й процентили). При анализе качественных признаков оценивали частоту встречаемости в % и распределение по стратам. Значимость различий рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Если число ожидаемого явления было от 5 до 10, для подсчета использовалась поправка Йейтса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено на заседании № 13 от 21 декабря 2022 года комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Законными представителями новорожденных после разъяснения целей и этапов научной работы были подписаны информированные добровольные согласия на участие в научном исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективную группу (2013–2019 годов) вошли 68 новорожденных, родившиеся у 65 матерей с установленным диагнозом рака молочной железы, возраст которых на момент наступления беременности был в среднем 34,0 ± 4,7 года. Для 10 (15,4%) матерей данная беременность была первой, в среднем в этой когорте пациенток — третьей по счету. При этом у 35 (53,8%) пациенток наблюдался отягощенный акушерский анамнез: у 9 (13,8%) женщин в медицинской документации сообщалось о предыдущих самопроизвольных выкидышах, у 14 (21,5%) в анамнезе были неразивающиеся беременности, у 2 (3,1%) — антенатальная гибель плода, еще у 6 (9,2%) —первичное или вторичное бесплодие. У 6 (9,2%) пациенток данная беременность наступила с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Диагноз рака молочной железы в ретроспективной группе был установлен в среднем на 20 ± 8 неделе беременности, после чего пациенткам было назначено лечение: 48 (73,8%) женщин проходили во время гестации от 1 до 10 курсов моно- или полихимиотерапии препаратами адреобластин, циклофосфан, доксорубицин, паклитаксел, карбоплатин (данные медицинской документации не отражают точных схем лечения и использованных препаратов у всех пациенток).

Согласно медицинским записям, беременность у 35 (53,8%) пациенток протекала с токсикозом, у 14 (21,5%) женщин отмечалась угроза прерывания беременности на ранних сроках, у 3 (4,6%) — симптомы преэклампсии, у 5 (7,7%) пациенток беременность была сопряжена с гестационным сахарным диабетом, во время 4 (6,2%) беременностей наблюдалась селективная задержка роста плода, у 9 (13,8%) женщин — нарушение маточно-плацентарного кровотока. Особое внимание обращала на себя анемия после химиотерапевтического лечения у половины (33 (50,7%)) пациенток, тяжесть которой была пропорциональна количеству проводимых курсов химиотерапии.

У 41 (63,1%) женщины на различных сроках гестации была проведена операция кесарева сечения. При этом показанием для оперативного родоразрешения почти у половины пациенток (19 из 41 (46,3%) женщины) было необходимое досрочное родоразрешение для дальнейшего более агрессивного лечения матери.

Проспективную группу исследования (2020–2023 годов) составили 75 детей, родившиеся у 75 женщин в среднем возрасте 35,5 ± 5,1 года во время наступления беременности, ассоциированной с раком молочной железы (различия с ретроспективной группой не были статистически значимы). У основной части пациенток был паритет, и данная беременность в среднем была третья по счету, при этом для 16 (21,3%) женщин она являлась первой. Об отягощенном акушерском анамнезе сообщила 41 (54,7%) пациентка: у 9 (12,0%) были самопроизвольные выкидыши, у 18 (24,0%) — неразвивающаяся беременность, у 1 (1,3%) — антенатальная гибель плода во время предыдущей беременности, у 7 (9,3%) — трудности в зачатии. При этом только у 2 (2,7%) женщин зачатие произошло с применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Диагноз рака молочной железы в проспективной группе пациенток в среднем был установлен чуть раньше, чем в ретроспективной — на 17 ± 7 неделе беременности, однако данные различия между группами не были значимы. Лечение химиотерапевтическими препаратами осуществлялось у 65 (86,7%) пациенток. Было проведено от 1 до 12 курсов химиотерапии (в среднем 4 курса), у 32 (42,7%) беременных для лечения использовалась схема АС (дкосорубицин + циклофосфамид), другим женщинам были назначены

препараты доцетаксел, карбопластин, паклитаксел, эпирубицин, таргетная терапия трастузумабом. После родов в проспективной группе 45 (60,0%) пациенткам понадобилось продолжение химиотерапии, еще 2 (2,7%) женщинам была назначена гормональная и 1 (1,3%) — лучевая терапия.

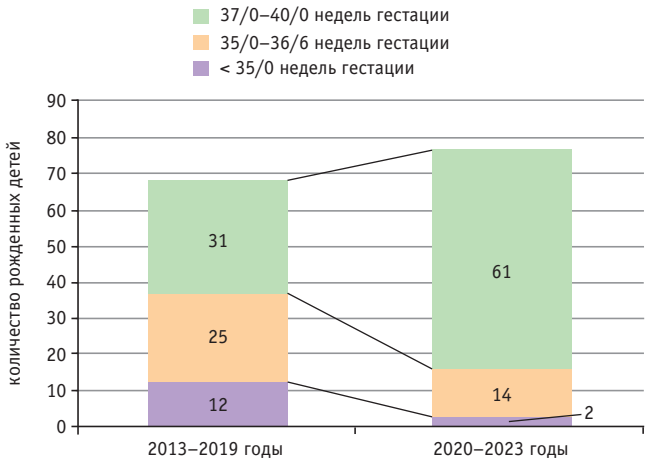
Беременность, ассоциированная с онкологическим заболеванием, протекала без особенностей только у 3 (4,0%) пациенток (без проведения химиотерапевтического лечения во время гестации). У 27 (36,0%) женщин отмечался токсикоз, у 17 (22,7%) — угроза прерывания беременности на разных сроках, только у 1 (1,3%) пациентки была преэклампсия; нарушения маточно-плацентарного кровотока и задержка роста плода не выявлены ни у одной беременной проспективной группы. Продолжала обращать на себя внимание анемия, тяжесть которой коррелировала с количеством проведенных курсов химиотерапии у 37 (49,3%) женщин.

В проспективной группе большинство беременных было родоразрешено на доношенных сроках естественным путем. Всего было проведено 12 (16,0%) операций кесарева сечения, что значимо меньше того же показателя в ретроспективной группе ($p < 0,05$). Все причины для оперативного родоразрешения относились к акушерским: клинически узкий таз, преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовой деятельности.

Статистически значимо исследуемые группы различались по срокам беременности на момент родоразрешения, что обусловлено изменившейся тактикой ведения пациенток с раком молочной железы во время беременности. Так, в ретроспективной группе 37 (54,4%) новорожденных родились недоношенными на сроке гестации от 28/0 до 36/9 недель, и менее половины детей (31 (45,6%) ребенок) родились с 37/0 до 40/0 недель гестации на доношенных сроках. В проспективной группе 14 (18,7%) новорожденных родились недоношенными и большинство детей (61 (81,3%) ребенок) родились доношенными после 37 недель гестации. Таким образом, в проспективной группе родились доношенными значимо больше детей (81,3%), чем в ретроспективной (41,3%) ($p < 0,05$). Данные наглядно представлены на *рисунке 1*.

Пролонгирование абсолютного большинства беременностей пациенток в проспективной когорте определило различия в состоянии и ведении новорожденных. По результатам исследования, дети, рожденные с 2020 по 2023 год, имели в среднем массу при рождении 2957,7 ± 385,6 г, что значимо больше, чем показатель у новорожденных ретроспективной группы — 2710,1 ± 577,1 г ($p = 0,001$). Диагноз «Маловесный к сроку гестации» был выставлен только 2 (2,6%) детям из проспективной группы, в отличие от 9 (13,3%) новорожденных ретроспективной.

Рис. 1. Распределение детей, рожденных у матерей с раком молочной железы, по сроку гестации
Fig. 1. Distribution of children born to mothers with breast cancer, depending on their gestation age



В проспективной группе 72 (96,0%) ребенка получили при рождении оценку по шкале АПГАР 8/9 баллов и были переведены после родов в отделение новорожденных. Из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии были переведены 3 (4,2%) новорожденных, их состояние было оценено как тяжелое в связи с развитием дыхательных нарушений, 2 (2,6%) из них понадобилось проведение реанимационных мероприятий (респираторная поддержка CPAP) в родильном зале. В дальнейшем еще 2 (2,6%) детей в первые сутки жизни были переведены в отделение реанимации в связи с развитием дыхательных нарушений. Позже из отделения физиологии по разным причинам были переведены в отделение патологии новорожденных еще 13 (17,3%) детей.

Меньше половины новорожденных (31 (45,6%) ребенок) из ретроспективной группы получили оценку по шкале АПГАР 8/9 баллов. В отделение новорожденных были переведены 46 (67,6%) детей, что значимо меньше показателя проспективной группы ($p < 0,05$). Еще 22 (32,4%) ребенка по состоянию средней степени тяжести в связи с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью были переведены из родильного зала в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения, 14 (20,6%) из них понадобилось проведение реанимационных мероприятий в родильном зале (13 новорожденным — применение CPAP, 3 — ИВЛ). Еще 1 (1,5%) ребенок 36 недель гестации также был переведен в отделение реанимации из отделения физиологии в связи с ухудшением состояния, 12 (17,6%) новорожденных переведены в отделение патологии новорожденных из отделения новорожденных.

При сравнении особенностей ведения детей в неонатальном периоде было выявлено, что 19 (27,9%) новорожденных из ретроспективной группы нуждались в респираторной поддержке, 6 (8,8%) детям был введен Куросурф. Инфекционно-воспалительные заболевания были отмечены у 19 (27,9%) детей, которым была назначена антибактериальная терапия (у 13 установлена врожденная инфекция, у 2 выставлен диагноз врожденный сепсис, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — омфалит), 4 (5,9%) новорожденным также была назначена противогрибковая терапия. У 15 (22,1%) детей наблюдалась дискинезия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у 6 (8,8%) — геморрагический синдром (у 3 было желудочное кровотечение, у 3 — кровоизлияние в кожу), 3 (4,4%) детям проводилась трансфузия плазмы, 2 (2,9%) — трансфузия эритроцитарной массы. У 8 (11,7%) новорожденных отмечалась анемия, 7 из них проводилась антианемическая терапия. Гипербилирубинемия, не связанная с гемолитической болезнью, диагностирована у 23 (33,8%) детей ретроспективной группы, им проводилась фототерапия до нормализации уровня билирубина в крови.

У 3 (4,4%) детей по результатам нейросонографии (НСГ) отмечалось внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1-й степени, у 1 (1,4%) ребенка по магнитно-резонансной томографии диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция, по эхокардиографии (ЭХО-КГ) у 1 (1,4%) ребенка было найдено открытое овальное окно, у 12 (17,6%) детей

отмечалось межпредсердное сообщение, по ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и почек у 2 (2,9%) детей была выявлена пиелоэктазия почек, еще у 2 (2,9%) — крипторхизм.

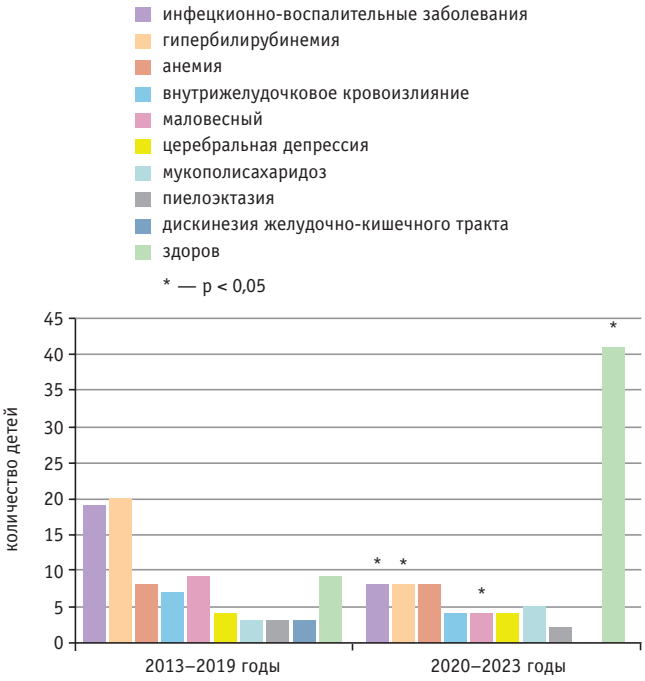
В проспективной группе 4 (5,3%) ребенка нуждались в проведении респираторной терапии, что было значимо меньше, чем в ретроспективной группе (точный критерий Фишера, $p < 0,05$), ни одному ребенку не понадобилось введение Куросурфа. Инфекционно-воспалительные заболевания были выявлены у 8 (10,7%) новорожденных (у 4 — врожденная пневмония, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — инфекция кожных покровов), что также значимо меньше, чем тот же показатель у детей ретроспективной группы (поправка Йейтса, $p < 0,05$). У 1 (1,3%) ребенка наблюдалась дискинезия ЖКТ, у 3 (4,0%) — геморрагический синдром в виде кровоизлияния в кожу. Анемия была отмечена у 9 (12,0%) новорожденных, что соответствует показателю ретроспективной группы, 4 детям была проведена антианемическая терапия. У 8 (10,7%) детей была диагностирована гипербилирубинемия, потребовавшая проведение фототерапии, что значимо меньше данного показателя в ретроспективной группе (поправка Йейтса, $p < 0,05$) и было связано с меньшим количеством недоношенных и поздних недоношенных новорожденных.

У 4 (5,3%) детей также наблюдалась нейтропения по анализу крови (в ретроспектитвной группе — у 1 ребенка). Согласно результатам проведенных УЗИ, по НСГ у 4 (5,3%) детей установлено ВЖК 1-й степени, по ЭХО-КГ у 1 (1,3%) ребенка отмечался дефект межжелудочковой перегородки, у 5 (6,7%) — значимое межпредсердное сообщение, по УЗИ ОБП и почек у 1 (1,3%) новорожденного была обнаружена пиелоэктазия, у 1 (1,3%) — мегауретер, еще у 1 (1,3%) ребенка — крипторхизм.

У детей проспективной группы длительность стационарного лечения после рождения была значимо меньше, чем в ретроспективной группе (4 и 7 дней соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, ни в одной из групп не наблюдалось тяжелых инвалидизирующих поражений центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, не отмечалось тяжелых пороков развития; возникновение инфекционно-воспалительных заболеваний, гипербилирубинемии недоношенных, дискинезии ЖКТ связано с недоношенностью и морфофункциональной незрелостью новорожденных. Значимым различием между группами являлось количество детей, выписанных из родильного дома с диагнозом «Здоров»: в проспективной группе — 41 (54,7%) ребенок, в ретроспективной — всего 9 (13,2%) детей (поправка Йейтса, $p < 0,05$). Наглядно структура основных диагнозов детей при выписке из родильного дома представлена на *рисунке 2*.

Рис. 2. Основные диагнозы детей, рожденных у матерей с раком молочной железы во время беременности, при выписке
Fig. 2. Primary diagnoses of children born to mothers with breast cancer during pregnancy (at discharge)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совсем недавно онкологическое заболевание, диагностированное во время беременности, ставило жизнь матери в конфликт с ее плодом. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов было установлено, что в неонатальном периоде тяжесть состояния детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, в том числе с раком молочной железы, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапией, а сроком гестации при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости. Результаты нашего исследования подтверждают, что пролонгирование беременности до доношенных сроков значимо улучшает перинатальные исходы у матерей с раком молочной железы во время беременности.

Вклад авторов / Contributions
Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ахапкина Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Азуева Л.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Макиева М.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, написание текста рукописи; Полушкина Е.С. — отбор, обследование и лечение пациентов; Зубков В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Akhapkina, E.S. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the article; Azueva, L.M. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data; Makieva, M.I. — design development of research, selection, examination and treatment of patients, collection of clinical material, writing the article; Polushkina, E.S. — selection, examination and treatment of patients; Zubkov, V.V. — design development of the study, critical content testing, approval of the article for publication.

Конфликт интересов / Disclosure
Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source
Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare that there is no external funding for the study.

Этическое утверждение / Informed consent
Исследование одобрено на заседании № 13 от 21 декабря 2022 года комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Законными представителями новорожденных после разъяснения целей и этапов научной работы были подписаны информированные добровольные согласия на участие в научном исследовании.
The study was approved at the session № 13 of 21 December 2022 by the commission on ethical biomedical research under National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. The legal representatives of newborn research after explaining the objectives and stages of scientific work have signed informed voluntary consent to participate in the scientific study.

Об авторах / About the authors
Ахапкина Елена Сергеевна / Akhapkina, E.S. — аспирант, младший научный сотрудник отделения новорожденных № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5350-2810. https://orcid.org/0000-0002-5874-0082. E-mail: e_akhapkina@oparina4.ru
Азуева Ламара Магомедовна / Azueva, L.M. — ординатор 1-го года кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. https://orcid.org/0009-0001-4241-8697. E-mail: azueva99@mail.ru
Макиева Мзия Ильинична / Makieva, M.I. — к. м. н., врач-неонатолог, заведующая отделением новорожденных № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4473-9470. https://orcid.org/0000-0002-2632-4666. E-mail: m_makieva@oparina4.ru
Полушкина Евгения Сергеевна / Polushkina, E.S. — к. м. н., старший научный сотрудник 2-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-8664. https://orcid.org/0000-0002-1945-0154. E-mail: epolushkina@mail.ru
Зубков Виктор Васильевич / Zubkov, V.V. — д. м. н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-9297. https://orcid.org/0000-0001-8366-5208. E-mail: viktor.zubkov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Johansson A.L.V., Fredriksson I., Mellemkjaer L., Stensheim H. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer: an overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. Eur. J. Cancer. 2021;155:106–15. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.008*
2. *Esposito S., Tenconi R., Preti V., Groppali E. et al. Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes. Medicine (Baltimore). 2016;95(38):e4899. DOI: 10.1097/MD.0000000000004899*
3. *Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K., Petkovic S. et al. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013;167(1):18–23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.026*
4. *Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P. et al. Cancer during pregnancy: the oncologist overview. World J. Oncol. 2019;10(1): 28–34. DOI: 10.14740/wjon1177*
5. *Poggio F., Tagliamento M., Pirrone C., Soldato D. et al. Update on the management of breast cancer during pregnancy. Cancers (Basel). 2020;12(12):3616. DOI: 10.3390/cancers12123616*
6. *Wang M., Yin Z., Miao J., Wu Y. The fetal outcomes after neoadjuvant platinum and paclitaxel chemotherapy during pregnancy: analysis of three cases and review of the literature. Arch. Gynecol. Obstet. Springer Berlin Heidelberg. 2022;305(1):49–54. DOI: 10.1007/s00404-021-06113-8*
7. *Shechter Maor G., Czuzoj-Shulman N., Spence A.R., Abenhaim H.A. Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: population-based study on 11 million births. Breast J. 2019;25(1):86–90. DOI: 10.1111/tbj.13156*
8. *Esposito G., Franchi M., Dalmartello M., Scarfone G. et al. Obstetric and neonatal outcomes in women with pregnancy associated cancer: a population-based study in Lombardy, Northern Italy. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):31. DOI: 10.1186/s12884-020-03508-4*
9. *Cordeiro C.N., Gemignani M.L. Breast cancer in pregnancy: avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. Breast J. 2017;23(2):200–5. DOI: 10.1111/tbj.12780*
10. *Margioula-Siarkou G., Margioula-Siarkou C., Petousis S., Vavoulidis E. et al. Breast carcinogenesis during pregnancy: molecular mechanisms, maternal and fetal adverse outcomes. Biology (Basel). 2023;12(3):408. DOI: 10.3390/biology12030408*
11. *Bajpai J., Simha V., Shylasree T.S., Sarin R. et al. Pregnancy associated breast cancer (PABC): report from a gestational cancer registry from a tertiary cancer care centre, India. Breast. 2021;56:88–95. DOI: 10.1016/j.breast.2021.02.005*
12. *Макиева М.И., Матвеева Н.К., Ванько Л.В., Цой Т.А. и др. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями. Акушерство и гинекология. 2017;11:92–9. Makieva M.I., Matveeva N.K., Vanko L.V., Tsoi T.A. et al. Clinical and immunological characteristics of newborns infants from mothers with cancers. Obstetrics and Gynecology. 2017;11: 92–9. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2017.11.92-99*
13. *Glanc P. Fetal and placental metastases associated with maternal cancers. Abdom. Radiol. (NY). 2023;48(5):1784–92. DOI: 10.1007/s00261-023-03852-x*
14. *McGettigan M., Thomas K., Kamath A. Cancer in pregnancy: treatment effects. Abdom. Radiol. (NY). 2023;48(5):1774–83. DOI: 10.1007/s00261-022-03787-9*
15. *Cardonick E.H., O'Laughlin A.E., So S.C., Fleischer L.T. et al. Paclitaxel use in pregnancy: neonatal follow-up of infants with positive detection of intact paclitaxel and metabolites in meconium at birth. Eur. J. Pediatr. 2022;181(4):1763–66. DOI: 10.1007/s00431-021-04260-3*
16. *Ахмедова А.И., Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Мирошина Е.Д. и др. Воздействие химиотерапии на здоровье детей, рожденных у матерей с лимфомами и раком молочной железы. Акушерство и гинекология. 2020;3:155–63. Akhmedova A.I., Shmakov R.G., Polushkina E.S., Miroshina E.D. et al. Impact of chemotherapy on the health of babies born to mothers with lymphomas and breast cancer. Obstetrics and Gynecology. 2020;3:155–63. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.3.155-163*

Поступила / Received: 22.05.2024
Принята к публикации / Accepted: 26.08.2024