

© Коллектив авторов, 2019

Р.Г. ШМАКОВ<sup>1</sup>, А.И. АХМЕДОВА<sup>1</sup>, Е.С. ПОЛУШКИНА<sup>1</sup>, Е.А. ДЕМИНА<sup>2</sup>,  
Я.К. МАНГАСАРОВА<sup>3</sup>, Г.С. ТУМЯН<sup>4</sup>, М.А. ВИНОГРАДОВА<sup>1</sup>, С.К. КРАВЧЕНКО<sup>3</sup>, В.В. ЗУБКОВ<sup>1</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМАМИ

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучить особенности течения беременности и проанализировать материнские и перинатальные исходы у пациенток с лимфомами в зависимости от проводимого противоопухолевого лечения во время беременности.

**Материалы и методы.** Проведен анализ эволюции подходов ведения беременности в результате 31-летнего наблюдения 70 женщин с лимфомами. Среди них у 46 женщин была выявлена лимфома Ходжкина (ЛХ) и у 24 – неходжкинская лимфома (НХЛ). Мы выделили 3 группы беременных: 1-я группа – лечение лимфом во время беременности не проводилось (n=7); 2-я группа – химиотерапия (ХТ) во время беременности и в основном досрочное родоразрешение на 34–35 неделе (n=26); 3-я группа – ХТ во время беременности и родоразрешение в основном в доношенном сроке (n=37).

**Результаты.** ХТ была проведена 35 беременным женщинам (50%), 27 пациенткам (38,6%) ХТ отложена до послеродового периода. Основным осложнением беременности у пациенток, получавших лечение, была анемия (71,4% против 44,4%, p=0,03). На фоне проведения ХТ у 6 пациенток (37,5%) с НХЛ и у 1 женщины с ЛХ (5,3%) беременность осложнилась катетер-ассоциированными тромбозами. У пациенток с НХЛ частота преждевременных родов была статистически значимо выше, чем у пациенток с ЛХ (в 2 раза, p=0,03). В 80% случаев причина преждевременных родов была ятрогенной (необходимость начала/продолжения лечения). Сравнительный анализ частоты преждевременных родов показал значительное снижение их за последние 5 лет (с 57,7% до 27,8%, p=0,02). Преждевременное родоразрешение существенно повлияло на состояние здоровья новорожденных, и в 2/3 случаев недоношенным детям потребовалось лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

**Заключение.** Не было выявлено взаимосвязи между состоянием здоровья новорожденного и проведенной ХТ; заболеваемость детей при рождении была обусловлена в основном их недоношенностью. Кардинальное изменение тактики ведения пациенток за последние 5 лет позволило в 2 раза снизить частоту преждевременных родов (p=0,02), что способствовало снижению заболеваемости новорожденных.

**Ключевые слова:** беременность, онкогематология, лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, химиотерапия, противоопухолевое лечение.

**Вклад авторов.** Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С.: концепция и дизайн исследования; Ахмедова А.И., Полушкина Е.С.: сбор и обработка материала; Ахмедова А.И., Полушкина Е.С.: статистическая обработка данных; Ахмедова А.И., Полушкина Е.С.: написание текста; Шмаков Р.Г., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Кравченко С.К., Зубков В.В.: редактирование.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шмаков Р.Г., Ахмедова А.И., Полушкина Е.С., Демина Е.А., Мангасарова Я.К., Тумян Г.С., Виноградова М.А., Кравченко С.К., Зубков В.В. Современные принципы ведения беременности у пациенток с лимфомами. Акушерство и гинекология. 2019; 7:40–8  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.40-48>

R.G. SHMAKOV<sup>1</sup>, A.I. AKHMEDOVA<sup>1</sup>, E.S. POLUSHKINA<sup>1</sup>, E.A. DEMINA<sup>2</sup>,  
 YA.K. MANGASAROVA<sup>3</sup>, G.S. TUMYAN<sup>4</sup>, M.A. VINOGRADOVA<sup>1</sup>,  
 S.K. KRAVCHENKO<sup>3</sup>, V.V. ZUBKOV<sup>1</sup>

## MODERN PRINCIPLES OF PREGNANCY MANAGEMENT IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Objective.** To study the characteristics of pregnancy course and analyze maternal and perinatal outcomes in patients with lymphomas, based on anticancer treatment during pregnancy.

**Materials and methods.** An analysis of the evolution of approaches to pregnancy management resulting from a 31-year observation experience of 70 women with lymphomas has been carried out. There were 46 women with Hodgkin lymphoma (LH) and 24 women with non-Hodgkin lymphoma (NHL). Patients were divided into three groups based on the time and tactics of their treatment: group 1 – without lymphoma treatment during pregnancy ( $n=7$ ); group 2 – chemotherapy during pregnancy and mostly preterm delivery at 34–35 weeks gestation ( $n=26$ ); group 3 – chemotherapy during pregnancy and mostly term delivery ( $n=37$ ).

**Results.** Chemotherapy was performed in 35 pregnant women (50%), and 27 patients (38.6%) were not treated. The most common complication of pregnancy in patients who received treatment was anemia (71.4% vs. 44.4%,  $p=0.03$ ). Six treated patients (37.5%) with NHL and one patient with LH (5.3%) had a pregnancy complicated by catheter-associated thrombosis. In patients with NHL, the frequency of preterm labor was statistically significantly higher than in patients with HL (twofold,  $p=0.03$ ). In 80% of cases, the cause of preterm labor was iatrogenic (the need to start or continue the treatment). The comparative analysis of the frequency of preterm birth showed a significant decrease of it over the past five years (from 57.7% to 27.8%,  $p=0.02$ ). Premature delivery significantly affected the health of newborns and in 2/3 of cases, premature-born children needed treatment under the ICU conditions.

**Conclusion.** There was no correlation between the health status of the newborn and the chemotherapy received by mother, the morbidity of children at birth was mainly due to their prematurity. The radical change in the management of patients over the past five years has reduced the frequency of premature births by two times ( $p=0.02$ ), which accordingly contributed to the reduction in the morbidity of newborns.

**Keywords:** pregnancy, oncohematology, lymphoproliferative diseases, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, chemotherapy, anticancer treatment.

**Contribution of the authors:** Shmakov R.G., Akhmedova A.I., Polushkina E.S.: concept and design of the research; Akhmedova A.I., Polushkina E.S.: collection and processing material; Akhmedova A.I., Polushkina E.S.: statistical data processing; Akhmedova A.I., Polushkina E.S.: writing the text; Shmakov R.G., Demina E.A., Mangasarova Y.K., Tumyan G.S., Vinogradova M.A., Kravchenko S.K., Zubkov V.V.: editing.

**Conflicts of interests.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** Work performed without sponsorship.

For citations: Shmakov R.G., Akhmedova A.I., Polushkina E.S., Demina E.A., Mangasarova Ya.K., Tumyan G.S., Vinogradova M.A., Kravchenko S.K., Zubkov V.V. Modern principles of pregnancy management in patients with lymphomas. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; 7: 40–8 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.40-48>

Проблема выбора тактики ведения беременности при наличии онкогематологического заболевания является предметом пристального внимания как акушеров-гинекологов, так и гематологов.

Наиболее распространенным типом онкогематологических новообразований из встречающихся во время беременности являются лимфомы (1 на 1000–6000 беременностей) [1]. Лимфома Ходжкина (ЛХ) встречается у молодых женщин значительно чаще, чем неходжкинские лимфомы (НХЛ). ЛХ диагностируется преимущественно у молодых женщин репродуктивного возраста (15–34 года), и при своевременно начатом лечении заболевание имеет благоприятный прогноз [2]. НХЛ возникают, как правило, у женщин

в более позднем возрасте (после 30 лет), отличаются агрессивным течением и в большинстве случаев требуют своевременного начала противоопухолевой терапии [2]. Согласно данным [3], опубликованным международным обществом «Рак и беременность», современные программы лечения дают возможность существенно увеличить число сохраненных беременностей среди пациенток с онкологическими заболеваниями, а также увеличить на 20% частоту применения химиотерапии (ХТ) во время беременности.

В данной работе проведен анализ эволюции подходов к ведению беременности в результате 31-летнего наблюдения женщин с различными видами лимфом, диагностированных во время беременности. Изучены

особенности течения беременности и проанализированы материнские и перинатальные исходы у пациенток с лимфомами в зависимости от проводимого противоопухолевого лечения во время беременности. Выявлены основные факторы, влияющие на здоровье детей, рожденных у матерей с лимфомами. Проанализированы результаты долгосрочного наблюдения за состоянием здоровья матери и ребенка.

## Материалы и методы

В ходе исследования проведена оценка тактики ведения беременности, здоровья новорожденных, а также для 70 женщин дан прогноз заболевания, которое было выявлено во время настоящей беременности. ЛХ диагностирована у 46 женщин, а НХЛ – у 24. Мы выделили 3 группы беременных в зависимости от времени и тактики их наблюдения: с 1987 по 2000 г. (1-я группа) – ретроспективная, когда лечение лимфом во время беременности не проводилось ( $n=7$ , из них с ЛХ – 7, с НХЛ – 0); с 2001 по 2013 г. (2-я группа) – проспективная, во время беременности проводилось противоопухолевое лечение, и пациенток в основном досрочно родоразрешали на 34–35 неделе ( $n=26$ , из них с ЛХ – 15, с НХЛ – 11); с 2014 по сентябрь 2018 г. (3-я группа) – проспективная, пациенткам проводилась ХТ во время беременности, родоразрешение предпочтительно в доношенном сроке ( $n=37$ , из них с ЛХ – 24, с НХЛ – 13).

Клинический диагноз был установлен на основании стандартных методов диагностики лимфом. У всех пациенток проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата лимфатических узлов. Стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Ann-Arbor (1971 г.) и с дополнениями к ней, предложенными в Cotswolds (1989 г.). Стадирование заболевания определялось на основании ультразвукового и рентгенографического исследований. При рентгенографии легких для защиты плода использовался специальный свинцовый фартук. В случае необходимости для уточнения стадии заболевания проводилась билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости. Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась при наличии у пациентки синдрома сдавления верхней полой вены или признаков компрессии воздухоносных путей и пищевода. У всех беременных женщин были проведены клинический анализ крови, биохимический анализ крови и оценено состояние системы гемостаза.

На протяжении всей беременности проводилось динамическое наблюдение за состоянием здоровья плода при помощи ультразвукового исследования (УЗИ), доплерометрии и кардиотокографии.

С целью определения общей и безрецидивной выживаемости женщин с онкогематологическими заболеваниями и изучения отдаленных результатов здоровья их детей нами был проведен однократный опрос пациенток (диапазон времени опроса от 6 месяцев до 16 лет после родоразрешения).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 21. Количественные данные, при условии нормального распределения при-

знаков, были представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $t$ -тест), при ненормальном распределении признаков – в виде медианы (тест Манна–Уитни). Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах. Для сравнения категориальных данных в 2 группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест Фишера при помощи таблиц сопряжения.

## Результаты

Средний возраст пациенток при постановке диагноза злокачественного заболевания у беременных с ЛХ составил 26,2 (4,1) года, а с НХЛ – 30,9 (4,2) года. Первородородных было 39, повторнородородных – 31, из них 47 – первородящих, 23 – повторнородящие. Из повторнородящих у 21 женщины были вторые, а у двух – третьи и четвертые роды.

В I триместре беременности заболевание вне зависимости от типа лимфомы было диагностировано у 8 (11,5%) пациенток, во II триместре – у 53 (75,7%) пациенток и в III триместре – у 7 (10%) пациенток. Средний срок беременности, при котором была диагностирована лимфома, составил 19,3 (6,4) недели (19,7 (6,6) и 18,5 (6,0) недели при ЛХ и НХЛ соответственно,  $p=0,44$ ). В группе пациенток с ЛХ было по 1 случаю наступления беременности на фоне проведения лучевой терапии (1,4%) и ХТ (1,4%). У 4 пациенток во время беременности выявлен рецидив ЛХ, у одной из них через 10 лет после окончания ХТ, у остальных – через 2–3 года.

Необходимо отметить, что при ЛХ встречались менее агрессивные гистологические варианты, чем при НХЛ. У беременных с ЛХ превалировал гистологический вариант опухоли – нодулярный склероз I и II типа (86,9%). При НХЛ наиболее распространенными были: диффузная В-крупноклеточная лимфома (41,6%) и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (33,3%). Относительно небольшую группу пациенток с НХЛ составляли беременные женщины с фолликулярной лимфомой (8,3%), В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки (4,2%), анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK-позитивная) (4,2%), лимфомой Беркитта (4,2%) и волосатоклеточным лейкозом (4,2%).

В 1-й группе ( $n=7$ ) прерывание беременности по медицинским показаниям (заключение онкогематолога) было произведено в I и II триместрах беременности 4 пациенткам (57,1%) с ЛХ.

Во 2-й группе ( $n=26$ ) прерывание беременности произведено в 2 (7,7%) случаях: в 1-м случае – прерывание в I триместре беременности по желанию пациентки; во 2-м случае – прерывание беременности в 16 недель у пациентки с НХЛ в связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности (многодетная мать: 3 живых детей). В 1 (3,8%) случае у пациентки с ЛХ и врожденной тромбофилией высокого риска (гетерозиготные мутации Лейдена и протромбина), которой не проводилась ХТ, произошел поздний выкидыш на сроке 24 недели (до 2012 г. к поздним выкидышам относились случаи прерывания беременности до 28 недели).

В 3-й группе ( $n=37$ ) 1 (2,7%) пациентке с НХЛ, получившей 1 курс ХТ по схеме R-СНОР, в 6 недель беременности было произведено ее прерывание в связи с известной тератогенностью ХТ в I триместре.

В группах наблюдения ХТ была проведена 35 (50%) беременным. В 1-й группе лечение получала лишь одна пациентка с ЛХ (14,3%). Во 2-й группе лечение проводилось 10 (38,5%) пациенткам. В 3-й группе ХТ была проведена 24 (64,9%) беременным.

Лечение было отложено до послеродового периода у 27 (38,6%) беременных из трех групп: у 21 (45,6% всех пациенток с ЛХ) пациентки с ЛХ и почти в 2 раза реже – при НХЛ – 6 (25% всех пациенток с НХЛ).

Таким образом, за 31-летний период отмечены значительное снижение частоты искусственного прерывания беременности с 57,1 до 2,7% и увеличение частоты использования ХТ с 14,3 до 64,9%.

У 35 пациенток средний срок гестации при начале проведения ХТ составлял 24 (5,4) недели (от 15 до 35 недель). Программы лечения опухолевого заболевания подбирались онкогематологами в зависимости от гистологического типа опухоли, стадии и степени агрессивности заболевания. Дозы препаратов рассчитывались, исходя из фактической массы тела беременной пациентки. Беременным с ЛХ проводили лечение по программе АВВД в 9 (25,7%) случаях, по программе ВЕАСОРР-14 – 3 (8,6%) пациенткам, по 1 (2,8%) случаю – по программам СОРР и АВВД+винбластин и 5 (14,3%) пациенткам была проведена монотерапия (винбластин). При НХЛ назначали более агрессивные схемы лечения: VАСОР-В в 3 (8,6%) случаях, R-СНОР – в 4 (11,5%), R-ЕРОСН и ЕРОСН/DA-ЕРОСН – в 3 (8,6%) и 5 (14,3%) случаях соответственно, непрерывный прием интерферона-альфа – в 1 (2,8%) случае.

Основным осложнением течения беременности у женщин с лимфомами была анемия различной степени тяжести. Различия в частоте анемии в группах пациенток, получавших ХТ и без лечения, были статистически значимы: анемия наблюдалась в 71,4% случаев в группе с ХТ, а среди пациенток без лечения – в 44,4% случаев ( $p=0,03$ ). Угроза прерывания беременности (угрожающий ранний/поздний выкидыш; угрожающие преждевременные роды) наблюдалась одинаково часто как у пациенток, получавших лечение (37,1%), так и у пациенток, не получавших лечение (44,4%),  $p=0,6$ . Плацентарная недостаточность с задержкой развития плода у беременных, получавших ХТ, встречалась у 8,6% пациенток, а у беременных, не получавших лечение, – у 3,7% ( $p=0,62$ ). У одной из пациенток (3,7%) без лечения во время беременности развилась поздняя умеренная преэклампсия. У 2 (5,7%) женщин во время проведения ХТ беременность осложнилась пневмоцистной пневмонией и в 1 (2,8%) случае – развитием грамотрицательного сепсиса. Следует отметить, что у 6 (37,5%) женщин при НХЛ и у 1 (5,3%) при ЛХ на фоне проведения ХТ беременность осложнилась тромбозами вен различной локализации (яремной, полой, бедренной и подвздошной) в месте постановки внутривенного катетера при проведении ХТ, несмотря на антикоагулянтную терапию во время противоопухолевого лечения.

Таким образом, основным осложнением ХТ во время беременности были: анемия различной степени тяжести и катетер-ассоциированные венозные тромбозы (в большинстве случаев у пациенток с НХЛ, получавших ХТ). Частота остальных осложнений беременности не зависела от проведения ХТ.

Средний срок родоразрешения 62 пациенток составил 36,5 (2,7) недель (от 26 до 40 недель). Своевременными родами завершились 59,7% беременностей. Преждевременные роды произошли в 40,3% случаев. Родоразрешение на сроках от 26 до 34 недель было произведено у 8 женщин (в 12,9%), а от 34 до 37 недель – у 17 женщин (27,4% пациенток). Преждевременные роды при ЛХ наблюдались в 30% случаев. При НХЛ преждевременные роды были статистически значимо чаще – у 59,1% пациенток ( $p=0,03$ ). Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 58,1% пациенток, из них 21 – с ЛХ (52,5% от числа беременных с ЛХ) и 15 – с НХЛ (68,2% числа беременных с НХЛ),  $p=0,28$ . Метод родоразрешения не зависел от того, проводилось ли противоопухолевое лечение во время беременности ( $p=0,79$ ). Досрочное оперативное родоразрешение в 80% случаев было связано с необходимостью начала/продолжения противоопухолевого лечения. Следует отметить, что сравнительный анализ частоты преждевременных родов 1-й и 2-й групп с 3-й группой показал статистически значимое снижение их с 57,7 до 27,8% в группах наблюдения ( $p=0,02$ ), что было обусловлено пересмотром тактики ведения пациенток.

За период наблюдения родились 64 живых ребенка (в том числе 2 двойни). Средний вес детей при рождении составил 2751,2 (780,4) г (диапазон от 490 г до 4450 г). Вес новорожденных детей, матери которых во время беременности получали ХТ, не отличался от веса детей, рожденных у матерей без лечения (2623,8 (833,9) г против 2950,8 (656,3) г соответственно,  $p=0,11$ ).

В группе наблюдения у женщин, получавших ХТ, родились 36 детей (в том числе 1 двойня). Из них 44,4% детей были недоношенными. У женщин, не получавших лечение, родились 28 детей (в том числе 1 двойня). В этом случае недоношенными были 39,3% детей. Отметим, что в 1-й и 2-й группах количество недоношенных детей почти в 2 раза выше, чем в 3-й группе.

Из 64 новорожденных 13 (50%) детей из 1-й и 2-й групп наблюдения и 8 (21,1%) детей из 3-й группы в связи с недоношенностью проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Срок нахождения в этом отделении составил в среднем 6,8 (3,6) дня (от 1 до 13 дней). Частота пребывания в ОРИТН новорожденных, матери которых получали во время беременности ХТ, не отличалась от частоты таковой у детей, рожденных у матерей без лечения (36,1% против 28,6%,  $p=0,59$ ). Однако при сопоставлении групп женщин с ЛХ и НХЛ были выявлены статистически значимые различия по пребыванию новорожденных в ОРИТН. Так, детям, рожденным у пациенток с НХЛ, почти в 3 раза чаще требовалось лечение в условиях ОРИТН, чем детям пациенток с ЛХ (56,5

и 19,5% соответственно,  $p=0,01$ ). На втором этапе выхаживания дети были переведены в отделение патологии новорожденных. Структура заболеваемости новорожденных приведена в таблице.

Ранняя неонатальная смертность наблюдалась в одном случае. У пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе (2 выкидыша) с ЛХ, с вовлечением внутригрудных лимфоузлов, легких, легочного ствола (статус больной по ECOG 2 балла), которой было выполнено 5 курсов ХТ (с 18 по 26 неделю) по схеме ВЕАСОРР-14, течение беременности осложнилось развитием плацентарной недостаточности, задержкой роста плода, выраженным маловодием и анемией тяжелой степени (производилась трансфузия эритроцитарной массы). В связи с ухудшением состояния плода на сроке 26 недель произведена экстренная операция кесарева сечения. Родился мальчик массой 490 г с врожденной пневмонией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, желудочно-кишечным кровотечением, легочным кровотечением, сепсисом. Ребенок умер на 2-е сутки жизни. Смерть мальчика была обусловлена его глубокой недоношенностью, задержкой в развитии, дыхательными расстройствами и инфекционными осложнениями.

У 36 детей, рожденных у матерей, получавших ХТ во время беременности, малые аномалии развития были выявлены в 11,1% случаев: по 1 случаю головчатой гипоспадии, двусторонней пиелэктазии, врожденного стридора и врожденной мышечной косолапости, у 2 (5,5%) детей – врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки. В группе детей, матери которых не получали ХТ (28 детей), были выявлены 2 (7,1%) случая пиелэктазии.

Нами проведено проспективное наблюдение за 43 детьми, которые были рождены у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. Период наблюдения – от 6 месяцев до 16 лет, среди основных вопросов были: перенесенные заболевания, проведение профилактических прививок, оценка физического и психического развития, использование антибактериальной и иммунотерапии и т.д. Недоношенные дети к концу первого года жизни соответствовали в физическом и умственном развитии своим ровесникам, не наблюдалось отклонений в состоянии сердечно-сосудистой системы.

Из 70 пациенток удалось проследить катамнез 43 женщин, у которых во время беременности была диагностирована лимфома (период наблюдения от 6 месяцев до 16 лет), не были отмечены случаи рецидива заболевания, и на момент написания статьи пациентки находятся в стойкой ремиссии.

## Обсуждение

Сведения о тактике ведения беременности и лечении женщин с онкологическими заболеваниями, опубликованные в современной медицинской литературе, немногочисленны. Накопленный опыт позволяет выделить 3 варианта ведения беременности у пациенток с лимфопротеративными заболеваниями: прерывание беременности, пролонгирование беременности с проведением лечения во II–III триместре, пролонгирование беременности с отсрочкой лечения до послеродового периода.

В 2013 г. в «Европейском журнале акушерства и гинекологии» были опубликованы результаты опроса

Таблица. Структура заболеваемости новорожденных

Заболевание	Дети, антенатально получавшие ХТ		Дети, антенатально не получавшие ХТ	
	недоношенные, $n=16$ , %	доношенные, $n=20$ , %	недоношенные, $n=11$ , %	доношенные, $n=17$ , %
Здоровые дети	12 (33,3)		15 (53,6)	
Асфиксия при рождении	8 (50)	–	4 (36,4)	–
Респираторный дистресс-синдром	5 (31,2)	–	4 (36,4)	–
Транзиторное тахипноэ новорожденных	2 (12,5)	–	1 (9,1)	–
Ателектаз легкого	–	–	2 (18,2)	–
Врожденная пневмония	6 (37,5)	–	3 (27,3)	–
Сепсис	1 (6,2)	–	–	–
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	1 (6,2)	–	–	–
Церебральная ишемия I степени II степени	2 (12,5) 1 (6,2)	–	2 (18,2) –	–
Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени	5 (31,2)	3 (15)	–	–
Церебральные кисты	1 (6,2)	–	–	–
Неонатальная желтуха	9 (56,2)	1 (5)	4 (36,4)	–
Анемия	4 (25)	–	1 (9,1)	–
Малый вес к сроку гестации	2 (5,5)		1 (3,6)	
Малые аномалии развития	4 (11,1)		2 (7,1)	
Врожденный порок сердца	2 (5,5)		–	

практикующих врачей акушеров-гинекологов и онкогинекологов об их отношении к возможности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями во время беременности [4]. По данным публикации, достаточно большая группа врачей (37%) рекомендовала полностью отказаться от проведения химио- или лучевой терапии во время беременности. За прерывание беременности в случае выявления онкологического заболевания в I или в начале II триместра беременности высказались 44% специалистов. В случае выявления онкологического заболевания во II и III триместрах 58% опрошенных отдали предпочтение проведению индукции преждевременных родов с последующим лечением в послеродовом периоде. По данным другого европейского исследования, 88% преждевременных родов были обусловлены требованием акушеров-гинекологов и онкологов родоразрешать пациентку и затем – лечить [3]. Поэтому до сих пор среди практикующих врачей отсутствует консенсус относительно вопросов, связанных с выбором варианта ведения беременности и срока родоразрешения.

Выбор программы ХТ для лечения беременных пациенток должен удовлетворять как минимум двум условиям: эффективно воздействовать на опухоль и не оказывать тератогенного влияния на плод. По мнению ряда исследователей [5, 6], при ЛХ локальной стадии предпочтительной программой лечения является схема ХТ АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин). В качестве разумной альтернативы применению АВВД в I триместре или при необходимости купировать симптомы болезни при выявлении заболевания на поздних сроках беременности и создать более благоприятные условия для родоразрешения ряд авторов рекомендуют монотерапию винбластином («мостиковая терапия») [7, 8]. В большинстве исследований винбластин демонстрирует более 75% ответа опухоли на лечение и минимальную токсичность для плода [7]. Однако после родоразрешения и полноценного обследования матери в обязательном порядке должен быть выполнен полноценный объем терапии, предоставляющий женщине наиболее высокие шансы на выздоровление.

В современной научной литературе нет публикаций, посвященных исследованию влияния на плод ХТ, проведенной беременной пациентке по программе ВЕАСОРР-14 (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон). Так, ряд авторов [1, 9] отмечают, что в данной программе используется высокая доза прокарбазина, который относится к группе алкилирующих соединений, и поэтому применение ВЕАСОРР-14 нежелательно во время беременности. Однако при недостаточном эффекте программы АВВД во II и III триместрах беременности возможна интенсификация терапии до ВЕАСОРР-14 с заменой прокарбазина на дакарбазин.

Для лечения беременных пациенток с В-клеточной НХЛ используются более агрессивные схемы терапии (СНОР и ЕРОСН) в сочетании с моноклональными анти-CD20 антителами (ритуксимаб) [1, 10]. Aviles и соавт. [5] провели изучение отдаленных результатов здоровья детей, рожденных от матерей, получавших во время беременности лечение по программе СНОР (доксорубин, циклофосфамид, винкристин и пред-

низолон), и не выявили у них неврологических отклонений и нарушений фертильности.

Ритуксимаб может проникать через плаценту и оказывать токсическое воздействие на В-клеточный иммунитет плода [11, 12]. В литературе описаны случаи применения препарата для лечения беременных пациенток (в том числе и в I триместре беременности). В работе E.F. Chakravarty и соавт. [12] выявлена высокая частота репродуктивных потерь (до 40%) при использовании препарата для лечения беременных женщин, а также было зарегистрировано 2 случая врожденных пороков развития у плода. В исследовании E.F. Chakravarty и соавт. [12] установлено, что при использовании ритуксимаба увеличивается риск истощения пула В-клеток у новорожденных, что приводит к иммунологическим нарушениям. Из 90 живорожденных детей 11 имели гематологические нарушения: у 5 было истощение пула В-клеток, у трех – тромбоцитопения, у трех – лейкопения. В нашем исследовании при использовании в программах лечения пациенток ритуксимаба (6 случаев) у детей не наблюдалось гематологических нарушений и пороков развития.

По мнению большинства исследователей, во время беременности при лечении лимфом следует избегать назначения антимагнетитов (метотрексат и др.), так как они проникают через плацентарный барьер и приводят к развитию грубых пороков развития плода (аминоптериновый синдром) [1].

В недавней работе F. Amant и соавт. [3] опубликовали данные о состоянии здоровья 895 детей, рожденных у матерей, имевших онкологическое заболевание во время беременности. Было организовано наблюдение за двумя группами детей: 1-я группа – рожденные у матерей, получавших во время беременности противоопухолевую терапию, 2-я группа – рожденные у матерей, не получавших во время беременности лечение. Авторы не обнаружили у детей различий в состоянии нейрокогнитивных функций и деятельности сердечно-сосудистой системы. F. Amant и соавт. подчеркивают, что заболевание детей в обеих группах в основном обусловлено их недоношенностью, а не противоопухолевым лечением. По данным авторов этой работы [3], 167 (21%) из 796 детей были маловесными. Причем частота рождения маловесных детей в 1-й группе была выше, чем во 2-й. Частота аномалий развития у новорожденных в обеих группах не отличалась от таковой у детей в общей популяции.

По данным нашей работы, за последние 5 лет отмечено увеличение числа пациентов (на 24,7%), получавших ХТ во время беременности, что соответствует общемировой тенденции. В нашем исследовании беременным женщинам ХТ проводилась во II и III триместрах. У 2 пациенток на фоне проведения программы ВЕАСОРР-14 развилась плацентарная недостаточность с задержкой роста плода. Программа ВЕАСОРР-14 применялась для лечения только у 3 пациенток с большим объемом опухоли, с выраженной опухолевой интоксикацией и анемией, которые сами по себе крайне неблагоприятны для плода. Поэтому нельзя уверенно говорить о наличии причинно-следственной связи между развитием у пациентки плацентарной недостаточности и примененной для лечения опухолевого заболевания схемой ХТ.

Не была обнаружена связь и между определенной схемой противоопухолевой терапии и количеством проведенных курсов и состоянием здоровья новорожденных детей. Частота врожденных пороков развития (5,5%) в группе наблюдения не отличалась от их частоты в общей популяции (4–6%) [13].

Беременность и послеродовой период являются гиперкоагуляционными состояниями с повышенным риском развития венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) [14, 15]. Риск развития ВТЭО у беременных женщин в 5 раз выше, чем у небеременных. После родов риск развития ВТЭО увеличивается сразу в 50 раз. Онкологическое заболевание увеличивает риск развития ВТЭО в 4 раза, а проведение ХТ – в 7 раз [16, 17]. До настоящего времени нет достоверных данных о частоте развития ВТЭО при сочетании вышеперечисленных факторов.

Гиперкоагуляционное состояние при сочетании различных факторов риска ВТЭО в определенных условиях может привести к тромбозу плаценты, задержке роста плода, повышенному риску тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии [18]. Состояние повышенной активности свертывающей системы крови у пациенток с онкологическими заболеваниями в период гестации связано с образованием воспалительных цитокинов, адгезией опухолевых клеток к эндотелию и индуцированной беременностью прокоагулянтной активностью фагоцитов. Недавние исследования показали, что к гиперкоагуляционному состоянию приводит также высокая экспрессия гепариназы плацентой и опухолевыми клетками [19].

Для профилактики ВТЭО у беременных пациенток применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые являются безопасными препаратами во время беременности и не проходят через плаценту [20]. Всем пациенткам из группы нашего наблюдения назначались профилактические или высокие профилактические дозы НМГ.

В нашем исследовании у 37,5% пациенток с НХЛ, получавших ХТ во время беременности, был диагностирован тромбоз вен различной локализации. Лишь у 1 (5,3%) пациентки с ЛХ на фоне проведения ХТ был зафиксирован тромбоз внутренней яремной вены в месте установки внутривенного катетера. Как известно, при НХЛ вне беременности ВТЭО встречаются так же часто, как и при солидных опухолях, а при ЛХ тромбозы во всех ситуациях крайне редки. Таким образом, частота тромбозов больше связана с характером болезни, чем с видом лечения. Поэтому мы рекомендуем назначать высокие профилактические дозы НМГ всем беременным с НХЛ при наличии синдрома сдавления верхней полой вены, дополнительных факторов тромбофилии, при проведении ХТ, содержащей глюкокортикоиды, под контролем показателей гемостаза и количества тромбоцитов.

Van Calsteren и соавт. [21] в своем исследовании 2010 г. установили, что у 54% беременных женщин при наличии онкологического заболевания происходят преждевременные роды. Вероятность преждевременных родов увеличивается на 11,8% в случае проведения пациенткам противоопухолевого лечения.

Частота преждевременных родов среди 62 пациенток в нашей работе составила 40,3%. Не было уста-

новлено существенных различий между частотой преждевременных родов у беременных пациенток, получавших ХТ и не получавших лечение (42,8% против 37%,  $p=0,79$ ). Отметим, что частота преждевременных родов среди пациенток с НХЛ была в 2 раза выше, чем среди пациенток с ЛХ. По нашему мнению, это обусловлено тем, что НХЛ является более агрессивным заболеванием, чем ЛХ, и его течение гораздо чаще создает предпосылки к досрочному родоразрешению в связи с необходимостью начала лечения тератогенными препаратами. Так, в нашем исследовании в 80% случаев пациентки были досрочно родоразрешены именно в связи с такой необходимостью.

Следует отметить, что тактика родоразрешения (сроки и метод) кардинально поменялась за последние 5 лет. Так, если раньше предпочтительными сроками родоразрешения были 34–35 недель, а методом – кесарево сечение, то в настоящее время, если позволяет клиническая ситуация, предпочтительнее родоразрешение в доношенном сроке и через естественные родовые пути. Такой подход позволил существенно снизить частоту преждевременных родов (с 57,7 до 27,8%,  $p=0,02$ ), что способствовало снижению заболеваемости новорожденных.

Результаты нашего исследования указывают на то, что преждевременное родоразрешение оказывает существенное влияние на состояние здоровья детей. Заболеваемость недоношенных детей в нашем исследовании была в основном обусловлена дыхательными расстройствами, внутричерепными кровоизлияниями и асфиксией (см. таблицу), возникшими вследствие преждевременного родоразрешения. На первом этапе почти 2/3 (77,8%) недоношенных детей находились после рождения в ОРИТН. Дыхательная поддержка потребовалась каждому второму из них.

В исследованиях [22, 23] было установлено, что у детей, рожденных досрочно, нарушение когнитивных функций и физического развития в основном наблюдается вплоть до конца первого года жизни. Результаты нашей работы говорят об отсутствии влияния ХТ на более отдаленные (после первого года жизни) результаты физического, нервно-психического развития и деятельности сердечно-сосудистой системы у детей.

## Заключение

Результаты проведенного анализа беременностей у пациенток с лимфомами свидетельствуют о том, что ХТ может безопасно применяться во время беременности, не приводить к увеличению числа неблагоприятных исходов и тем самым способствовать пролонгированию беременности до доношенного срока.

По результатам нашей работы выявлено, что анемия – это наиболее частое осложнение беременности у женщин с лимфомами, особенно при проведении ХТ ( $p=0,03$ ). Одной из основных проблем при лечении НХЛ является высокая частота катетер-ассоциированных венозных тромбозов (37,5%), в связи с чем таким пациенткам рекомендуются высокие профилактические дозы НМГ в течение всей беременности и минимум 6 недель после родов.

Рис. 1. Алгоритм ведения беременных с лимфомой Ходжкина

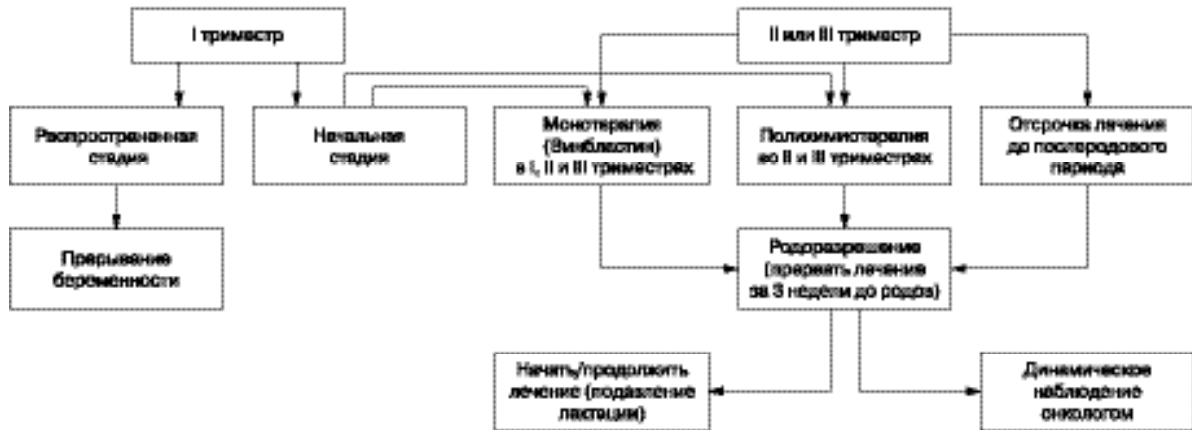


Рис. 2. Алгоритм ведения беременных с неходжкинской лимфомой



В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между состоянием здоровья новорожденного и проведенной ХТ; заболеваемость детей при рождении была обусловлена в основном их недоношенностью. Досрочное родоразрешение в 80% случаев связано с необходимостью начать/продолжить противоопухолевое лечение сразу после родов. Кардинальное изменение тактики ведения пациенток за последние 5 лет позволило в 2 раза снизить частоту преждевременных родов ( $p=0,02$ ), что способствовало улучшению перинатальных исходов.

Многолетнее наблюдение и дальнейший анализ позволили оптимизировать алгоритмы (рис. 1–2) ведения беременности у пациенток с лимфомами, что дало возможность женщинам реализовать репродуктивную функцию, с одной стороны, и не ухудшить прогноз онкологического заболевания — с другой.

## Литература/References

1. Lavi N., Horowitz N.A., Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2014; 10(3): 255-66.
2. Cohen J.B., Blum K.A. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011; 54(4): 556-66.
3. de Haan J., Verheecke M., Van Calsteren K., Van Calster B., Shmakov R.G., Mhallem Gziri M. et al.; International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). 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; 19(3): 337-46.
4. Han S.N., Kesic V.I., Van Calsteren K., Petkovic S., Amant F.; ESGO 'Cancer in Pregnancy' Task Force. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 167(1): 18-23.
5. Avilés A., Neri N., Nambo M.J. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(11): 2678-83.
6. Azim H.A. Jr., Pavlidis N., Peccatori F.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. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36(2): 110-21.
7. Bachanova V., Connors J.M. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013; 8(3): 211-17.
8. Connors J.M. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008: 334-9.
9. Mahmoud H.K., Samra M.A., Fathy G.M. Hematologic malignancies during pregnancy: a review. *J. Adv. Res.* 2016; 7(4): 589-96.



10. Peccatori F.A., Azim H.A. Jr., Orecchia R., Hoekstra H.J., Pavlidis N., Kesic V., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): vi160-70.
11. Mandal P.K., Dolai T.K., Bagchi B., Ghosh M.K., Bose S., Bhattacharyya M. B cell suppression in newborn following treatment of pregnant diffuse large B-cell lymphoma patient with rituximab containing regimen. *Indian J. Pediatr.* 2014; 81(10): 1092-4.
12. Chakravarty E.F., Murray E.R., Kelman A., Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood.* 2011; 117(5): 1499-506.
13. Boere I., Lok C., Vandenbroucke T., Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Curr. Opin. Oncol.* 2017; 29(5): 328-34.
14. Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb. Haemost.* 2016; 116(4): 613-7.
15. Eyre T.A., Lau I.J., Mackillop L., Collins G.P. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(5): 613-30.
16. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143(10): 697-706.
17. Mandalà M., Barni S., Prins M., Labianca R., Tondini C., Russo L. et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann. Oncol.* 2010; 21(4): 871-6.
18. El-Messidi A., Patenaude V., Abenham H.A. Incidence and outcomes of women with Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41(4): 582-9.
19. Nadir Y., Kenig Y., Drugan A., Zcharia E., Brenner B. Involvement of heparanase in vaginal and cesarean section deliveries. *Thromb. Res.* 2010; 126(6): e444-50.
20. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. April 2015.
21. Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F., Van Eycken L., Gziri M.M., Van Gemert W. et al. Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(4): 683-9.
22. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J., Gziri M.M., Hui W., Lagae L. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 256-64.
23. Amant F., Vandenbroucke T., Verheecke M., Fumagalli M., Halaska M.J., Boere I. et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(19): 1824-34.

Поступила 21.01.2019

Принята в печать 22.02.2019

Received 21.01.2019

Accepted 22.02.2019

**Сведения об авторах:**

**Шмаков Роман Георгиевич**, д.м.н., профессор, директор института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r\_shmakov@oparina4.ru

**Ахмедова Аминат Исмаевна**, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: akhmedovag@yandex.ru

**Полушкина Евгения Сергеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_polushkina@oparina4.ru

**Демина Елена Андреевна**, д.м.н., профессор, врач-онкогематолог, кафедра гематологии и клеточной терапии ФГБУ «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 115478, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: drdemina@yandex.ru

**Мангасарова Яна Константиновна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Адрес: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: V.k.jana@mail.ru

**Тумян Гаянз Сергеевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: gaytum@mail.ru

**Виноградова Мария Алексеевна**, к.м.н., зав. отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: mary-grape@yandex.ru

**Кравченко Сергей Кириллович**, к.м.н., доцент, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Адрес: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: skkrav@mail.ru

**Зубков Виктор Васильевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: v\_zubkov@oparina4.ru

**About the authors:**

**Roman G. Shmakov**, MD, professor, Director of the Institute of Obstetrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, Oparina st., 4. E-mail: r\_shmakov@oparina4.ru

**Aminat I. Akhmedova**, postgraduate student, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, Oparina st., 4. E-mail: akhmedovag@yandex.ru

**Evgeniya S. Polushkina**, PhD, senior researcher, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, Oparina st., 4. E-mail: e\_polushkina@oparina4.ru

**Elena A. Demina**, MD, professor, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. Address: 105203, Russia, Moscow, Nizhnaya Pervomayskaya str., 70. E-mail: drdemina@yandex.ru

**Yana K. Mangasarova**, PhD, senior researcher, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Address: 125167, Russia, Moscow, Novaya Zukovskaya str. 8. E-mail: V.k.jana@mail.ru

**Gayane S. Tumyan**, MD, professor, leading researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Address: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Highway, 23. E-mail: gaytum@mail.ru

**Maria A. Vinogradova**, PhD, head of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, Oparina st., 4. E-mail: mary-grape@yandex.ru

**Sergey K. Kravchenko**, PhD, associate professor, head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Hemoblastosis with a Hospital and Outpatient Facility, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. Address: 125167, Russia, Moscow, Novaya Zukovskaya str. 8. E-mail: skkrav@mail.ru

**Victor V. Zubkov**, MD, head of the Department of Neonatology and Pediatrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov. Address: 117997, Russia, Moscow, Oparina st., 4. E-mail: v\_zubkov@oparina4.ru