



УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора ФГБУ
«НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова»
Минздрава России,

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Сухих Геннадий Тихонович

«7» апреля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

на основании решения заседания апробационной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Комплексная оценка влияния онкологического заболевания и химиотерапии матерей во время беременности на состояние здоровья детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на базе Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Ахапкина Елена Сергеевна, 1997 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила МГУ имени М.В. Ломоносова в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.21. Педиатрия. Обучается в аспирантуре по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 3 от 28.02.2025 выдана в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

С 2023 года работает в должности специалист – эксперт Центра цифровой трансформации здравоохранения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Научный руководитель: Макиева Мзия Ильинична – кандидат медицинских наук, заведующая отделением новорожденных № 2, доцент кафедры неонатологии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Комплексная оценка влияния онкологического заболевания и химиотерапии матерей во время беременности на состояние здоровья детей», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 Педиатрия, принято следующее заключение:

Оценка выполняемой работы

Диссертация на тему: «Комплексная оценка влияния онкологического заболевания и химиотерапии матерей во время беременности на состояние здоровья детей» является законченной научно-квалификационной работой, представляющей собой научное достижение, посвященное решению задачи оптимизации тактики медицинского наблюдения в неонатальном периоде за

детьми, рожденными у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, и консультирования их семей. Научная новизна работы обусловлена проведенным автором систематическим исследованием на основе применения современных лабораторных и специальных методов диагностики.

Актуальность темы диссертационного исследования

Злокачественные новообразования занимают ведущее место в структуре смертности в мире и являются препятствием на пути увеличения продолжительности жизни. По данным современной научной литературы рак диагностируют у 1 из 1000 беременных женщин. Количество детей, ежегодно рождающихся в результате беременности, сочетанной с онкологическим заболеванием и химиотерапевтическим лечением, увеличилось в 2 раза за последние 10 лет.

Ведение беременности, сочетанной с онкологическим заболеванием, является трудной задачей для многопрофильной команды специалистов в силу необходимости оценки ряда факторов: степени влияния онкологического заболевания на течение беременности и развитие плода, необходимости выбора эффективной схемы химиотерапии, позволяющей сохранить беременность и исключаящей фетотоксичность. В зарубежных и отечественных исследованиях было установлено, что тяжесть состояния детей в неонатальном периоде, рожденных у матерей со злокачественными новообразованиями, обусловлена не влиянием заболевания матери и проводимой химиотерапией, а сроком гестации при рождении и выраженностью морфофункциональной незрелости. На данный момент акушерская тактика ведения беременности пациенток с онкологическими заболеваниями включает применение химиотерапии и пролонгирование беременности до максимально возможных сроков.

Последнее десятилетие характеризуется разработкой и внедрением в клиническую практику новых методик молекулярно-генетической диагностики, позволяющих выявлять ранее неизвестные метаболические и молекулярно-генетические особенности у новорожденных, влияющие на дальнейшее развитие

человека. В литературе недостаточно данных о возможном влиянии онкологического заболевания и химиотерапии матери на метаболические и эпигенетические изменения в организме плода и ребенка. Накопление новых данных привело к пониманию необходимости изменений алгоритмов наблюдения за состоянием здоровья детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и подвергшихся химиотерапии внутриутробно, консультирования их семей по вопросам оценки риска и предрасположенности к онкологическим заболеваниям.

Предметом специального изучения также является вопрос об особенностях вскармливания новорождённых и детей грудного возраста, рожденных женщинами с онкологическими заболеваниями и химиотерапией.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал непосредственное участие в организационной части исследования, лечебно-диагностических мероприятиях, самостоятельно систематизировал литературные данные по теме диссертации, сформулировал цель, задачи и дизайн исследования. Автором осуществлялись сбор первичных данных всех групп исследования, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов с формированием выводов и практических рекомендаций. Написание и публикация результатов по теме исследования выполнены лично.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы диагностики, соответствующие поставленным задачам. Математическая обработка полученных данных проведена статистическими методами, соответствующими виду изучаемых переменных и типу их распределения, на лицензированных компьютерных программах статистики. Выводы

аргументированы и соответствуют поставленным исследователем задачам. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований.

Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые проведена комплексная оценка особенностей течения неонатального периода и особенностей вскармливания детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, в отношении которых была избрана акушерская тактика максимально возможного пролонгирования беременности с химиотерапевтическим лечением. Выполнена оценка результатов расширенного неонатального скрининга на врожденные генетические заболевания у детей, рожденных у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки, онкогематологическими заболеваниями во время беременности. По результатам расширенного неонатального скрининга в образцах сухих капель крови у новорожденных матерей с онкологическими заболеваниями выявлены особенности метаболического спектра аминокислот, Сукцинилацетона, ацилкарнитинов. Впервые по результатам полноэкзомного секвенирования выполнен поиск патогенных вариантов в онкогенах у детей, рожденных у матерей со злокачественными новообразованиями молочной железы, шейки матки и онкогематологическими заболеваниями во время беременности.

Практическая значимость проведенных исследований

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

В результате проведенной индивидуальной работы медицинских

специалистов и оценки факторов, обуславливающих особенности вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, по результатам исследования изменены подходы и уточнены рекомендации по вскармливанию детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности.

По результатам проведенных лабораторных исследований выявлены особенности метаболического профиля крови в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности, и обнаружены патогенные варианты в онкогенах у значимо большего процента новорождённых у матерей с раком молочной железы по сравнению с популяционной группой. В связи с найденными молекулярно-генетическими особенностями разработан алгоритм медицинского наблюдения за детьми данной когорты в неонатальном периоде и рекомендована система консультирования их семей. Предложен шаблон карты индивидуального наблюдения для пациентов, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Исследование позволило расширить понимание проблемы онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, в том числе во время беременности, разработать комплексный подход к ведению детей, родившихся у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией. Автором был разработан алгоритм медицинского наблюдения за новорождёнными и предложен шаблон карты индивидуального наблюдения детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. Представляемые автором рекомендации дают возможность оптимизировать наблюдение за детьми у матерей с онкологическими заболеваниями в неонатальном периоде и в более старшем возрасте, а также консультирование их семей в отношении предупреждения развития наследственного опухолевого синдрома и определения возможной целесообразности коррекции схем терапии

онкологических заболеваний у более старших членов семьи.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации научно-исследовательской работы внедрены в клиническую работу Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (акт б/н от 24.03.2024 г.) и учебный процесс Кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт б/н от 28.03.2024 г.).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Согласно выписке из протокола № 13 (от 21 декабря 2022 года) заседания комиссии по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России постановили: Комиссия по этике биомедицинских исследований рассмотрела представленные материалы диссертационной работы и приняла решение одобрить проведение планируемого исследования на тему: «Комплексная оценка онкологического заболевания и химиотерапии матерей во время беременности на состояние здоровья детей», выполняемого на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты соответствуют направлениям исследования специальности: п. 1 «Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности»; п. 2. Совершенствование технологий вскармливания /

питания детей с особыми потребностями, в условиях интенсивной терапевтической / реанимационной поддержки»; п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей, подвергшихся воздействию внешних факторов» паспорта специальности Педиатрия.

Полнота изложения материалов диссертации в печати

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

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России:

1. Положительные тенденции в перинатальных исходах у матерей с раком молочной железы во время беременности / Ахапкина Е.С., Азуева Л.М., Макиева М.И., Полушкина Е.С., Зубков В.В. // **Доктор.Ру.** – 2024. – Т. 23. – № 5. – С. 31–36.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus):

1. Особенности вскармливания новорожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности / Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Хохлова С.В., Полушкина Е.С., Жданова С.И., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 40-46. [Scopus]

2. Перинатальные исходы у женщин с онкологическими заболеваниями во время беременности: современные данные / Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Азуева Л.М., Дроздова Е.А., Полушкина Е.С., Зубков В.В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2025. – Т. 13. – № 1 – С. 18-24. [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Особенности состояния здоровья детей, рожденных у матерей с раком молочной железы во время беременности: обзор литературы / Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Хохлова С.В., Зубков В.В., Ладодо О.Б. // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2023. – Т. 11. – № 4. – С. 21–25.

2. Преимущества и ограничения грудного вскармливания у матерей со злокачественными новообразованиями / Ладодо О.Б., Юрова М.В., Хохлова С.В., Родионов В.В., Шешко Е.Л., Зубков В.В., Макиева М.И., Чуткова Д.А., Ахапкина Е.С., Дегтярев Д.Н. // **Современная Онкология.** – 2024 – Т. 26. – № 1 – С. 73–79.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Особенности вскармливания новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности / Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Мухамедьянова А.И., Зубков В.В. // Материалы XV Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2022» и Пленума Правления РОАГ 28–30 июня 2022 года; М. – 2022 – С. 155-157.

2. Грудное вскармливание у женщин с онкологическими заболеваниями во время беременности: опрос врачей / Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Хохлова С.В., Жданова С.И., Зубков В.В. // Материалы XVI Регионального научно-образовательного форума "Мать и Дитя" и Пленума Правления РОАГ 28–30 июня 2023 года; М. – 2022 – С. 167-169.

3. Улучшение перинатальных исходов у матерей с раком молочной железы в результате пролонгирования беременности / Азуева Л.М., Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Зубков В.В. // Материалы XVII Регионального научно-

образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленума Правления РОАГ 26–28 июня 2024 года; М. – 2024 – С. 113–114.

4. Результаты скрининга на первичные иммунодефициты у детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности / Азиева Л.М., Ахапкина Е.С., Макиева М.И., Зубков В.В // Материалы XXV Юбилейного Всероссийского научно - образовательного форума «Мать и Дитя – 2024» 1–3 октября 2024 года; М. – 2024 – С. 163.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях: XV, XVI, XVII Всероссийские образовательные конгрессы «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (2022, 2023, 2024 гг.); XXIV Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (2023 г.) и XXV Юбилейный Всероссийском научно - образовательный форум «Мать и Дитя – 2024»; XV, XVI и XVII Региональные научно-образовательные форумы «Мать и дитя» (2022, 2023, 2024 гг.); II и III Всероссийские конгрессы «Право на жизнь» (2023, 2024 гг.); IX Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (2023 г.); Конференция «Рак и репродукция» (2024 г.).

Результаты исследования были представлены и обсуждены на заседании Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, 21 февраля 2025 года, протокол №1).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ахапкиной Елены Сергеевны «Комплексная оценка влияния онкологического заболевания и химиотерапии матерей во время беременности на состояние здоровья детей», рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6 от 3 марта 2025 г.)

Присутствовали на заседании 40 человек. Результаты голосования: «за» - 40 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет.

Директор института неонатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Зубков Виктор Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Зубкова В.В. заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
к.м.н., доцент

Павлович Станислав Владиславович