

*На правах рукописи*



**Ахапкина Елена Сергеевна**

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

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Макиева Мзия Ильинична**

**Официальные оппоненты:**

**Зайцева Ольга Витальевна** – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н. А. Семашко, лечебный факультет, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой

**Кешишян Елена Соломоновна** – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел неонатологии и патологии детей раннего возраста, заведующая отделом; кафедра Инновационная педиатрия и детская хирургия ИНОПР, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» ноября 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

По данным современных научных обзоров рак диагностируют у 1 из 1000 – 2000 беременных женщин в зависимости от нозологии злокачественного образования. Наиболее распространенными нозологиями, выявляемыми во время беременности, являются рак молочной железы, рак шейки матки и онкогематологические заболевания. Частота встречаемости злокачественных новообразований во время беременности продолжает расти в связи с увеличением возраста реализации репродуктивного потенциала женщины. Количество детей, ежегодно рождающихся в результате беременности, сочетанной с онкологическим заболеванием и химиотерапевтическим лечением, увеличилось в 2 раза за последние 10 лет [Hepner A. et al., 2019; Dalmartello et al., 2020; de Naan J. et al., 2018; Greiber I.K. et al., 2022].

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 терапии рака у беременных женщин решающее значение имеет индивидуальный подход, при котором учитываются особенности гистологии опухоли, локализация и стадия заболевания, возраст, состояние здоровья матери, гестационный возраст плода [McGettigan M. et al. 2023]. Накопленный к настоящему времени клинический и научный опыт дает возможность оптимизировать протоколы ведения беременности у данной категории женщин, позволяющие не откладывать лечение матери и одновременно исключаящие прерывание беременности или ятрогенные преждевременные роды. Конечной целью лечения является улучшение онкологических, акушерских и неонатальных исходов с тщательным соблюдением баланса рисков и преимуществ противоопухолевого лечения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно научным исследованиям, у детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, не было выявлено грубых аномалий развития, поражений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Ведущими причинами патологических состояний, вероятно, являлись недоношенность и морфофункциональная незрелость новорождённых, обусловленные преждевременным родоразрешением [Esposito G. et al., 2021; Макиева М.И. и соавт., 2017; Carozza M.A. et al., 2024]. При этом в литературе нет данных

о возможном влиянии онкологического заболевания и химиотерапии матери на молекулярные и эпигенетические изменения в организме плода и ребенка.

Опубликованные результаты исследования на животной модели показали, что, в результате рака, ассоциированного с беременностью, изменяется метаболический профиль как плаценты, так и сыворотки крови плода [De Moraes Salgado C. et al., 2023]. Также считается, что для доказательства полной безопасности воздействия химиотерапии на плод, потребуется гораздо больше данных о перфузии *ex vivo* и клинических данных об отдаленных мутагенных эффектах цитотоксических препаратов [Choi D.K. et al., 2014].

Отдельный научный интерес представляет вопрос предрасположенности к онкологическим заболеваниям пациентов, рождённых у матерей с диагностированным раком во время беременности, так как возникновение некоторых видов злокачественных новообразований обусловлено наследуемыми мутациями [Fanale D. et al. 2022; Золотых М.А. et al., 2023]. Онкологические заболевания, связанные с патогенными вариантами в онкогенах, с большей вероятностью возникают в более молодом возрасте и характеризуются более агрессивным течением. Носители мутации в онкогенах показывают худший прогноз с точки зрения рецидива и выживаемости по сравнению с людьми без соответствующей мутации [Tinterri C. et al., 2023; Deb S. et al., 2023].

Все вышеизложенное определило цель и задачи нашего исследования.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель исследования:**

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

#### **Задачи исследования:**

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

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

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

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

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

### **Научная новизна**

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

Изучены факторы, препятствующие грудному вскармливанию новорождённых у матерей с онкологическими заболеваниями. Проведена работа с медицинскими специалистами, изменены подходы и уточнены рекомендации по вскармливанию детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности. В результате проведенной работы повышен процент сохранения лактации у матерей и вскармливания грудным молоком у данной когорты детей.

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

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

### **Методология и методы исследования**

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

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

### **Положения, выносимые на защиту**

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

2. Междисциплинарное согласование онколога, акушер-гинеколога и неонатолога с персонализированным подходом к сохранению лактации у матерей с онкологическими

заболеваниями и химиотерапией во время беременности дает возможность повысить процент грудного вскармливания новорождённых детей.

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

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

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на XV, XVI, XVII Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (2022, 2023, 2024 гг.), XXIV Всероссийском научно-

образовательном форуме «Мать и дитя» (2023 г.) и на XXV Юбилейном Всероссийском научно - образовательном форуме «Мать и Дитя – 2024», XV, XVI и XVII Региональных научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (2022, 2023, 2024 гг.), II и III Всероссийских конгрессах «Право на жизнь» (2023, 2024 гг.), IX Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (2023 г.), Конференции «Рак и репродукция» (2024 г.).

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

### **Личный вклад автора**

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

### **Публикации по теме диссертации**

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

### **Внедрение результатов исследования**

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

## **Структура и объем диссертации**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Научная работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее - Центр) (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.) в отделениях Института неонатологии и педиатрии. Ведение беременных женщин в Центре проводилось на базе акушерских отделений патологии беременности, онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии Центра и в отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее – «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»).

*Критерии включения в исследование:* дети, рождённые у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (злокачественными новообразованиями шейки матки, молочной железы, онкогематологическими заболеваниями).

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

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

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

Для решения задач 1 и 2 сравнительный анализ данных новорождённых из основной группы также проводился с данными медицинской документации из ретроспективной группы, включившей 115 детей, рождённых у 111 матерей с установленным диагнозом онкологического

заболевания во время беременности (злокачественные новообразования молочной железы, шейки матки, онкогематологические заболевания) и наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2012 по 2019 гг. Распределение детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности в зависимости от диагноза, представлено в Таблице 1.

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

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

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

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

Для решения третьей задачи проводился сравнительный анализ результатов неонатального и расширенного неонатального скринингов детей из основной и контрольной групп. Результаты были предоставлены ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»). Более подробно были изучены уровни метаболитов в сухих пятнах крови на наследственные болезни обмена и первичные иммунодефициты (уровень ДНК TREC и KREC) у 33 доношенных новорождённых в рамках расширенного неонатального скрининга в 2023 году и сравнены с аналогичными количественными результатами 50 детей контрольной группы, рождённых у матерей без онкологических заболеваний и химиотерапии во время беременности. На момент взятия крови на скрининг все дети наблюдались в отделении новорождённых

с предварительным диагнозом МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров»).

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

По результатам решения первой – четвёртой задач в рамках задачи № 5 был предложен алгоритм консультирования семей и наблюдения детей в раннем неонатальном периоде, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности, и разработана индивидуальная карта наблюдения для пациентов в катамнезе. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Статистическая обработка данных была выполнена на персональном компьютере с помощью таблиц Microsoft Excel и программного пакета MedCalc Statistical Software (версия 22.0.2). Для выбора статистических методов первоначально определяли тип исходных данных. Для распределения количественных признаков проверку нормальности распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для сравнения количественных данных были определены среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и верхний и нижний квартили (Q1—Q3). Оценка различий в группах по количественным данным проводилась с использованием метода параметрической статистики — t-критерия Стьюдента или метода непараметрической статистики — U-критерия Манна—Уитни. При анализе качественных признаков оценивали частоту встречаемости (в %) и распределение по стратам. Значимость различий в данном случае рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, для вычисления которого строились таблицы сопряжённости «2×2». Если число ожидаемого явления было меньше 10, расчёт проводился с использованием точного критерия Фишера. Для определения силы связи между бинарными переменными на основании четырёхпольных таблиц рассчитывали меру ассоциации — отношение шансов (ОШ). Статистически значимыми различия при сравнении двух выборок количественных и качественных признаков считались при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

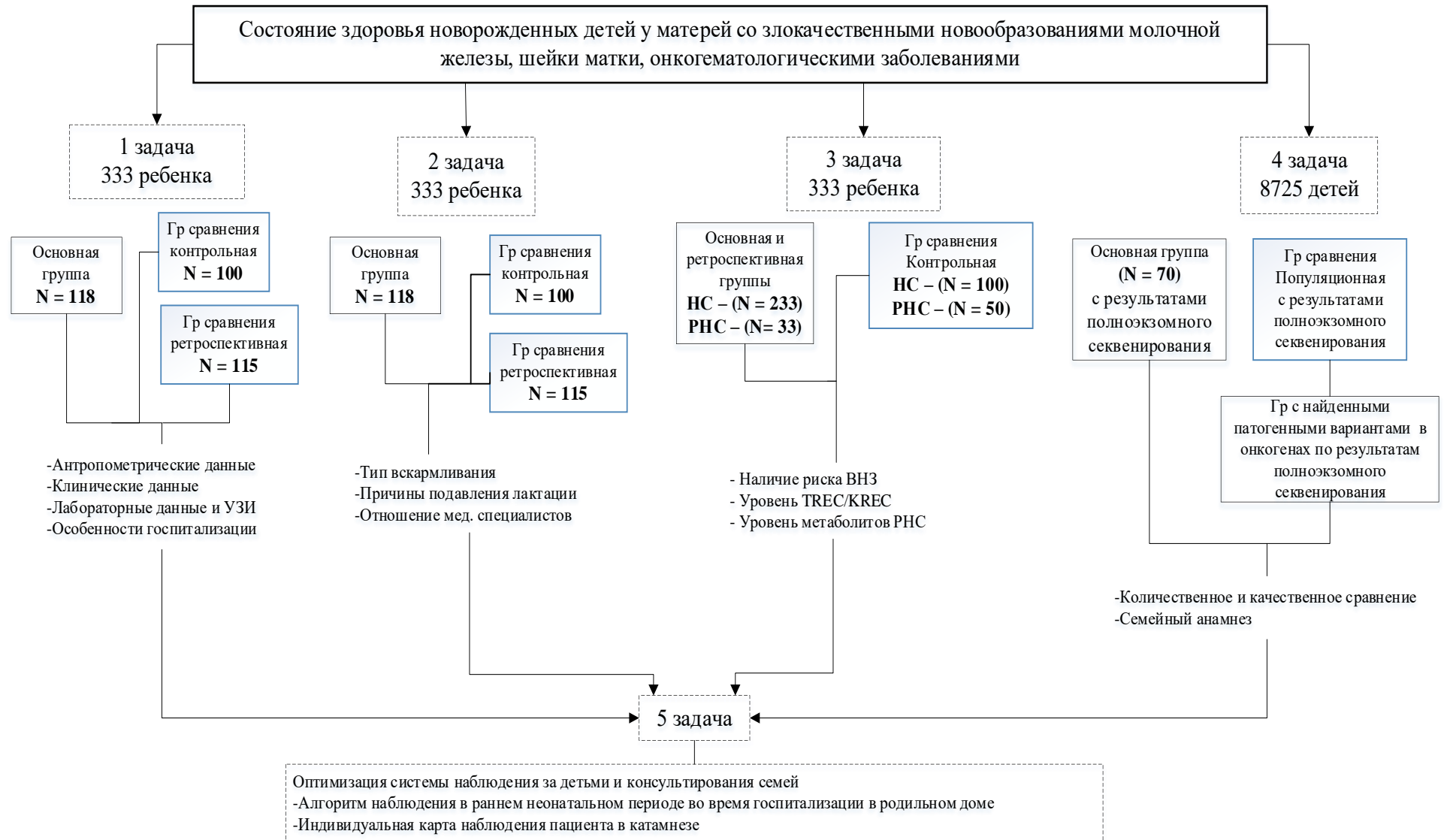


Рисунок 1 – Дизайн исследования

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

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

В результате в основной группе исследования доношенными (с 37/0 до 40/0 недель гестации) родились 92 (78,0%) ребёнка, недоношенными (на сроке гестации от 30/0 до 36/6 недель) были рождены 26 (22,0%) детей у 24 матерей (2 дихориальные диамниотические двойни).

При этом количество доношенных детей основной группы было статистически значимо больше, чем количество доношенных новорождённых из ретроспективной группы (92 (78,0%) и 63 (54,8%) ребёнка соответственно,  $p < 0,001$ ). Однако процент родоразрешений на доношенных сроках у матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности (92 ребёнка (78,0%)) все еще статистически ниже, чем в контрольной группе (90 детей - 90,0%) ( $p = 0,018$ ).

В результате успешного пролонгирования беременности новорождённые основной группы по сравнению с ретроспективной группой значимо чаще рождались в удовлетворительном состоянии (83,9% и 48,7% соответственно,  $p < 0,001$ ), реже требовали оказания реанимационной помощи в родильном зале (5,1% и 17,4% соответственно,  $p = 0,006$ ) и госпитализации в ОРИТ (9,3% и 27,8% соответственно,  $p < 0,001$ ). У детей основной группы по сравнению с ретроспективной реже диагностировались респираторный дистресс-синдром (0,8% и 7,0% соответственно,  $p = 0,040$ ), синдром мышечной дистонии (0,8% и 7,0% соответственно,  $p = 0,040$ ), значимо меньше возникала гипербилирубинемия (15,3% и 30,4% соответственно,  $p = 0,006$ ), дискинезия ЖКТ/срыгивания новорождённого (5,9% и 18,3% соответственно,  $p = 0,008$ ), реже выявлялись ВЖК 1 степени по нейросонографии (5,9% и 14,8% соответственно,  $p = 0,040$ ) и прочие осложнения, ассоциированные с недоношенностью. Дети основной группы по сравнению с ретроспективной в процессе госпитализации значимо меньше нуждались в трансфузии компонентов крови (3,4% и 12,2% соответственно,  $p = 0,020$ ), проведении респираторной терапии (8,5% и 23,5% соответственно,  $p = 0,002$ ), фототерапии (15,3% и 29,6% соответственно,  $p = 0,010$ ), парентеральном питании (5,1% и 24,3%,  $p < 0,001$ ) и энтеральном питании через зонд (4,2% и 26,1% соответственно,  $p < 0,001$ ).

Процент новорождённых с диагнозом по МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребёнка» («Здоров») при выписке в основной группе (49,6%) был значимо

выше ( $p < 0,001$ ) аналогичного показателя в ретроспективной группе (16,5%). При этом данный процент (49,6%) в основной группе не имел статистически значимых отличий от процента детей с диагнозом «Здоров» в контрольной группе (52,0%) ( $p = 0,43$ ).

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

На основании полученных результатов нами была рассчитана мера ассоциации — отношение шансов выписки ребёнка с диагнозом по МКБ-10 Z00.1 «Рутинное обследование состояния здоровья ребенка» («Здоров») при пролонгировании беременности у женщин с онкологическими заболеваниями. Новорождённые основной группы в 4,7 раза чаще выписывались домой в удовлетворительном состоянии по сравнению с детьми из ретроспективной группы (ДИ: 2,56–8,69). Результаты нашего исследования указывают на то, что тактика пролонгирования беременности до доношенных сроков значимо улучшает перинатальные исходы у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности.

Ключевые показатели течения неонатального периода детей основной группы исследования сопоставимы с показателями детей контрольной группы. Однако у детей основной группы по сравнению с контрольной был обнаружен достоверно более низкий средний уровень гемоглобина (173,0 г/л и 184,0 г/л соответственно,  $p = 0,004$ ) и значимо чаще (16,9% и 7,0% соответственно,  $p = 0,030$ ) диагностировалась анемия лёгкой степени тяжести без клинических проявлений, которая не требовала специального лечения. Результаты статистического сравнения показали, что возникновение анемии у детей основной группы не было значимо связано с наличием химиотерапевтического лечения или анемией у матери. Статистически значимыми факторами риска развития анемии у новорождённых основной группы являлись недоношенность и инфекционная патология ( $p = 0,01$  и  $p = 0,02$  соответственно). При сравнении количества доношенных детей с анемией без сопутствующей патологии в основной (8 детей – 6,8%) и контрольной (5 детей – 5,0%) группах значимых различий выявлено не было ( $p = 0,580$ ). Таким образом, значимо больший процент детей с анемией можно объяснить большим количеством недоношенных детей и детей с инфекционной патологией в основной группе, а не онкологическим заболеванием и химиотерапией матерей.

Учитывая отсутствие рекомендаций по сохранению лактации у матерей с онкологическими заболеваниями, вопрос о грудном вскармливании новорождённых должен решаться мультидисциплинарной командой специалистов индивидуально для каждой пациентки. Решение о возможности грудного вскармливания принимается с учётом его важности как для ребёнка, так и для матери. В рамках исследования изучалось отношение медицинских специалистов к

допустимости грудного вскармливания у пациенток с онкологическими заболеваниями. Для этого был разработан опросник и проведено заочное анкетирование врачей. В онлайн-опросе о возможностях грудного вскармливания у женщин с онкологическими заболеваниями на фоне химиотерапии, проведённом в рамках исследования, приняли участие 91 врач из различных регионов Российской Федерации: 17 онкологов, 20 акушеров-гинекологов и 54 врача-неонатолога. Результаты опроса представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Результаты опроса специалистов по вопросам вскармливания новорождённых от матерей с онкологическими заболеваниями во время беременности

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

В процессе исследования с пациентками основной группы проводилась работа по вопросам грудного вскармливания – специалисты Центра (онколог, акушер-гинеколог, неонатолог, консультант по грудному вскармливанию) проводили индивидуальную консультацию о возможности сохранения лактации и кормления новорождённого нативным молоком.

В результате дети основной группы, рождённые у матерей, с которыми проводилась индивидуальная работа специалистов Центра, значимо чаще получали грудное молоко по сравнению с детьми из ретроспективной группы (33 ребёнка, или 28,0%, и 8 детей, или 7,0%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Стоит отметить, что данный показатель значимо отличался в основном благодаря сохранению лактации у женщин с раком шейки матки из основной группы, которым после родоразрешения не требовалось проведения химиотерапевтического лечения. По результатам сравнительной оценки с контрольной группой было выявлено, что дети матерей с онкологическими заболеваниями достоверно реже получали грудное молоко, чем дети контрольной группы (28,0% и 95,0% соответственно;  $p < 0,001$ ).

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

не представляется возможным в связи с объективными причинами: несовместимостью противоопухолевого лечения с грудным вскармливанием, тяжестью состояния матерей после родов, гипогалактией, тревожным состоянием женщин и нежеланием сохранения лактации. Необходимо учитывать эмоциональное состояние матери с онкологическим заболеванием, связанное с невозможностью кормить грудью новорождённого, и сосредоточиться на её психологической поддержке и консультировании по подбору искусственных смесей.

Результаты скринингов, проведённых в раннем неонатальном периоде у детей основной, ретроспективной и контрольной групп, показали следующее: ни один ребенок в исследовании не был отнесен к группе риска развития критического порока сердца, по развитию тугоухости и по развитию наследственных и/или врождённых заболеваний (по результатам неонатального скрининга и подтверждающей диагностики).

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

Известно, что снижение уровня TREC ниже возрастных норм отражает как количественные изменения числа Т-лимфоцитов, так и нарушение процессов их созревания, а уровень KREC снижается при нарушении дифференцировки В-клеточного звена иммунной системы [King J.R. et al., 2018]. В исследовании были оценены уровни TREC и KREC (копий/ $10^5$  клеток) в качестве показателей особенностей иммунного статуса детей. Нами было выявлено значимое снижение в рамках референсных значений медиан KREC (В-клеточное звено иммунитета) у детей основной группы по сравнению с детьми контрольной группы (1234,27 копий/ $10^5$  клеток и 1932,59 копий/ $10^5$  клеток соответственно,  $p = 0,008$ ), в то время как уровни TREC значимо между группами не отличались. Наши результаты согласуются с результатами других исследований, в которых наблюдалось снижение относительного содержания В-лимфоцитов в пуповинной крови детей, рождённых у матерей с онкологическими заболеваниями, при отсутствии значимых различий с контрольной группой по количеству Т-лимфоцитов. Данные изменения носили транзиторный характер и нивелировались к месяцу жизни ребёнка [Esposito S. et al., 2016; Макиева М.И. и соавт., 2017; Ахмедова А.И. и соавт., 2020].

Соматические заболевания матери и химиотерапия во время беременности могут создавать субоптимальную внутриутробную среду и метаболические сдвиги, тем самым изменяя метаболом плода [Villar J. et al. 2022; Liu S. et al. 2024]. Исследование профилей аминокислот и ацилкарнитинов, свободных жирных кислот с помощью тандемной масс-спектрометрии играет важную роль в понимании энергетического метаболизма плода на всех этапах внутриутробного развития и новорождённого ребенка. Анализ спектра аминокислот в крови особенно важен для детей в связи с процессами быстрого роста организма, и также используется для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, патологий печени, головного мозга, для выявления митохондриальной дисфункции и дисбаланса в обмене питательных веществ у взрослых людей. При этом особенности метаболизма в раннем неонатальном периоде мало изучены [Шейбак Л.Н. 2015; Cheng M.L. et al. 2015; Wasim M. et al. 2018].

В нашем исследовании при подробном анализе концентраций аминокислот, ацилкарнитинов и сукцинилацетона в сухих каплях крови, полученных в рамках расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ у доношенных детей основной группы, рождённых у матерей, получавших химиотерапию во время беременности, были найдены отличия метаболического спектра по сравнению с детьми контрольной группы. У новорождённых основной группы по сравнению с контрольной молярные концентрации аминокислот (аргинина, валина, пролина, цитруллина, глицина и орнитина), сукцинилацетона, адипоилкарнитина и бутирилкарнитина оказались достоверно ниже, при этом концентрации свободного карнитина и линолеилкарнитина были достоверно выше (Таблица 3).

Таблица 3 – Значимые различия молярной концентрации метаболитов крови у детей основной и контрольной групп по результатам расширенного неонатального скрининга

Метаболит (молярная концентрация в сухой капле крови)		Основная группа (n=33) Me [Q1-Q3]	Контрольная группа (n=50) Me [Q1-Q3]	P
Аргинин	Arg	2,78 [2,06 - 9,77]	8,75 [4,76 - 15,87]	p=0,0004
Сукцинилацетон	SA	0,35 [0,28 - 0,58]	0,63 [0,39 - 0,84]	p=0,0101
Валин	Val	108,97 [90,54 - 125,73]	127,31 [115,70 - 148,90]	p=0,0003
Пролин	Pro	136,58 [121,27 - 194,41]	181,12 [146,93 - 212,81]	p=0,0016
Цитруллин	Cit	9,87 [7,81 - 13,15]	14,82 [1,71 - 17,67]	p=0,0004
Глицин	Gly	469,70 [42,93 - 547,58]	571,15 [466,26 - 668,71]	p=0,0076
Орнитин	Orn	68,41 [54,99 - 84,67]	90,56 [74,24 - 102,91]	p=0,0008
Свободный карнитин	C0	25,32 [19,19 - 30,45]	20,83 [16,08 - 26,43]	p=0,0281
Бутирилкарнитин	C4	0,26 [0,20 - 0,34]	0,32 [0,27 - 0,42]	p=0,0034
Адипоилкарнитин	C6DC	0,12 [0,08 - 0,16]	0,16 [0,12 - 0,18]	p=0,0077
Линолеилкарнитин	C18:2	0,21 [0,16 - 0,26]	0,19 [0,13 - 0,23]	p=0,0441

Полученные результаты могут говорить о влиянии особенностей метаболизма матери с онкологическим заболеванием и проводимой химиотерапии во время беременности на метаболический спектр крови плода и ребёнка в раннем неонатальном периоде. Следует учитывать, что анализ данных показателей у детей, подвергшихся воздействию химиотерапии внутриутробно, проводился впервые, в связи с чем особенности спектра метаболитов и их влияние на рост и развитие ребёнка в более старшем возрасте также должны быть дополнительно изучены в будущих исследованиях.

Достижения в области молекулярной генетики позволили выявить ряд генов, связанных с наследственной восприимчивостью к раку. Наследственные опухолевые синдромы в основном характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и симптомом антиципации — более ранним дебютом заболевания в каждом последующем поколении [Wendt C. et al., 2019; Garutti M. et al., 2023].

Согласно эпидемиологическим данным, от 5 до 10% всех новообразований молочной железы относятся к наследственному опухолевому синдрому. По результатам молекулярно-генетического обследования у 6% женщин с раком молочной железы обнаруживаются мутации в онкогенах [Sessa C. et al., 2023]. Диагностика с применением технологий секвенирования нового поколения описана в клинических рекомендациях «Рак молочной железы» в качестве рекомендации по проведению расширенного исследования герминальных и/или соматических мутаций у пациенток, имеющих личный/наследственный анамнез, у которых не выявлены частые наследственные мутации по результатам ПЦР-исследования [Жукова Л.Г. и соавт., 2021].

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

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

У одного новорождённого от матери с раком шейки матки был выявлен ранее описанный гетерозиготный вариант в гене VWF (rs61750070 A>C; p.Ile1372Ser, NM\_000552, rs61750070). Вариант описан в гетерозиготной форме у пациентов с болезнью Виллебранда 2В типа и неклассифицированным нарушением свёртывания крови. Для патогенных вариантов в гене VWF

описана неполная пенетрантность, а у пациентов — переменная клиническая картина. По совокупности сведений вариант следует расценивать как вероятно патогенный [Stufano F. et al., 2015]. Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной в будущем.

Известно, что частота развития рака молочной железы во время беременности или лактации достоверно выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью. Так, у 17,5% пациенток с раком молочной железы, диагностированным на фоне второй и последующих беременностей или в период грудного вскармливания, были обнаружены патогенные варианты в гене BRCA1, которые могут наследоваться их детьми [Любченко Л.Н. et al., 2014]. В нашем исследовании у 8 (16,0%) из 50 детей, рождённых матерями с раком молочной железы, были выявлены ранее описанные гетерозиготные патогенные варианты в генах с высокой и средней пенетрантностью: BRCA1, BRCA2, PALB2, MSH6 (Таблица 4).

Таблица 4 – Структура выявленных патогенных генетических вариантов по результатам полноэкзомного секвенирования у детей, рождённых матерями с раком молочной железы

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

Все выявленные варианты были описаны в гетерозиготной форме у пациенток с раком молочной железы и/или яичников. Полученные результаты имеют чрезвычайно важное значение не только для будущей жизни новорождённого и других членов семьи в связи с повышенным риском развития злокачественных новообразований, но и для выбора тактики лечения заболевания матери в настоящий момент [Tung N. et al., 2016; Espenschied C.R. et al., 2017; Laitman Y. et al., 2019; Duzkale N. et al., 2021].

По результатам полноэкзомного секвенирования было установлено, что у детей, рождённых матерями с раком молочной железы, возникшим во время беременности, патогенные варианты в генах предрасположенности к раку обнаруживаются в 61,0 раза чаще, чем у детей из популяционной контрольной группы (мера ассоциации – отношение шансов, ОШ = 61,0; 95% ДИ: 26,20 – 142,06).

На основании результатов проведенного полноэкзомного секвенирования и выявленных молекулярно-генетических особенностей у детей, рождённых матерями с онкологическими заболеваниями во время беременности, нами был разработан алгоритм медицинского наблюдения за новорождёнными в неонатальном периоде, включающий консультирование членов их семей (Таблица 5).

Таблица 5 – Алгоритм наблюдения в раннем неонатальном периоде за детьми, рождёнными матерями с онкологическими заболеваниями, во время их госпитализации в родовспомогательном учреждении (при удовлетворительном состоянии новорождённого)

<b>Клинический осмотр<sup>1</sup></b>	Осмотр врачом-неонатологом ежедневно при удовлетворительном состоянии новорождённого
	Консультация профильного специалиста при наличии медицинских показаний (внутренний регламент учреждения)
<b>Лабораторные диагностические исследования</b>	Клинический анализ крови в течение первых 3-х суток жизни
	Расширенный неонатальный скрининг <sup>2</sup>
<b>Инструментальные диагностические исследования</b>	Инструментальные исследования при наличии показаний, определяемых лечащим врачом-неонатологом
	Комплекс исследований для диагностики врождённых пороков сердца (скрининг на критические и цианотичные врождённые пороки сердца)
	Исследование слуха с помощью отоакустической эмиссии (аудиологический скрининг) <sup>3</sup>

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

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

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

Продолжение Таблицы 5

<b>Профилактические и лечебные мероприятия</b>	Внутримышечное введение витамина К в первые часы жизни ребенка
	Вакцинация против гепатита В и туберкулеза <sup>4</sup>
<b>Питание новорождённого</b>	Рекомендации и консультирование по грудному вскармливанию для детей, рождённых матерями, которым не планируется проведение химиотерапии после родов или которые находятся в стойкой ремиссии онкологического заболевания (проводится по согласованию с врачом-онкологом)
	Подбор искусственных смесей в соответствии со сроком гестации и особенностями состоянием новорождённого
<b>Дополнительные мероприятия</b>	Молекулярно-генетическое исследование образцов крови пары мать-новорождённый для выявления патогенных генетических вариантов в онкогенах
	Генетическое консультирование семьи ребенка, рождённого у матери с онкологическим заболеванием во время беременности

Зарубежные и отечественные исследования показали, что у детей, рождённых матерями с онкологическим заболеванием, возникшим во время беременности, не было выявлено увеличения частоты развития злокачественных новообразований в детском возрасте. Согласно зарубежным рекомендациям, профилактический скрининг у носителей патогенных вариантов высокой пенетрантности в генах предрасположенности к раку следует начинать «в возрасте 25–30 лет или за 10 лет до самого раннего возраста манифестации онкологического заболевания в семье» [Amant F. et al., 2015; Gradishar W.J. et al., 2018; Sessa C. et al., 2023].

На амбулаторном этапе несовершеннолетние пациенты не требуют активного динамического наблюдения по поводу развития онкологического заболевания. Однако для соблюдения преемственности в оказании медицинской помощи данной группе детей нами был разработан шаблон индивидуальной карты наблюдения на амбулаторном этапе для будущего создания регистра пациентов. Шаблон индивидуальной карты представлен в приложении Б диссертации.

После достижения 18-летнего возраста необходимо информировать пациентов, матери которых перенесли онкологические заболевания (в особенности рак молочной железы или яичников) во время беременности, о возможной наследственной предрасположенности и рисках развития злокачественных новообразований. Им следует рекомендовать медико-генетическое консультирование (если оно не было проведено ранее) и регулярное прохождение профилактического онкологического скрининга.

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

## ВЫВОДЫ

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

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

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

4. По результатам расширенного неонатального скрининга у детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями, по сравнению с детьми контрольной группы достоверно снижена медиана уровня KREC в сухой капле крови в рамках референсных значений.

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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. – 2023 – С. 167-169.

3. 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.

4. 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.

5. 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]

6. 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.

7. 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.

8. Результаты скрининга на первичные иммунодефициты у детей, рожденных у матерей с онкологическими заболеваниями и химиотерапией во время беременности / Азуева 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.

9. 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]

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ДИ – доверительный интервал

МКБ – международная классификация болезней

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНС – расширенный неонатальный скрининг

М – среднее значение

SD – стандартное отклонение

Me – медиана

Q1-3 – 25-75 квартили