

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Левакова Сергея Александровича на диссертационную работу Ахмедовой Аминат Исаевны на тему «Воздействие химиотерапии на мать и плод при онкологических заболеваниях», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

### Актуальность исследования

Диссертационная работа Ахмедовой Аминат Исаевны посвящена актуальной теме - влиянию химиотерапии, проведенной во время беременности женщинам с онкологическими заболеваниями, на непосредственные и отдаленные показатели здоровья матерей и их новорожденных

Ежегодно возрастает число женщин, у которых онкологические заболевания диагностируются во время беременности. Среди них лидирующие позиции занимают рак молочной железы, рак шейки матки, лимфомы.

До недавнего времени считалось, что химиотерапия оказывает тератогенное воздействие на плод и, поэтому, большинство врачей рекомендовало пациенткам с онкологическими заболеваниями прерывание беременности. Работы последних лет показали, что в ряде случаев при проведении противоопухолевого лечения можно сохранить беременность.

Для построения эффективной тактике ведения беременности необходимо изучить влияние физиологических изменений, происходящих в организме беременной пациентки, на фармакокинетику и фармакодинамику химиотерапевтических агентов и, следовательно, на эффективность химиотерапии и выраженность побочных эффектов терапии. Наряду с этим необходимо детально исследовать степень тератогенного воздействия химиопрепаратов на развитие ребенка.

В связи с этим, диссертационная работа Ахмедовой Аминат Исаевны является своевременной и актуальной. Цель работы правомерно и четко сформулирована. Из цели логично вытекают поставленные задачи.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

В работе представлены данные 155 пациенток с лимфомами и РМЖ, обратившихся в Национальный Центр ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с 1987г. по 2019г. Объем обследованной выборки (103 женщин) является достаточным и соответствует требованиям биомедицинской статистики для получения значимых результатов.

В работе автор использовал современные методы исследования, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов и выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе проанализированы результаты наблюдения за ведением беременности у пациенток с лимфомами и раком молочной железы. Изучено влияние химиотерапии и онкологического заболевания во время беременности на течение беременности, на рост и развитие плода, на выраженность побочных эффектов химиопрепаратов, а самое главное на прогноз заболевания матери и показатели здоровья детей.

Впервые методом популяционной фармакокинетики установлены особенности фармакокинетики противоопухолевых препаратов (доксорубицина и циклофосфамида) в плазме крови беременных пациенток. Обнаружено, что у беременных пациенток побочные действия химиопрепаратов менее выражены, чем у небеременных. Установлено, что прогноз заболевания для беременных с лимфомами и раком молочной железы сопоставим с прогнозом для небеременных пациенток.

## **Практическая значимость**

В результате исследования оценена эффективность различных вариантов тактики ведения беременности и определены оптимальные сроки родоразрешения. Выявлено, что заболеваемость и тяжесть состояния новорожденных напрямую коррелирует со степенью недоношенности. Автором предложено максимально пролонгировать беременность ближе к доношенному сроку, даже в случае необходимости проведения дополнительного курса химиотерапии.

На основании проведенного исследования выявлены особенности метаболизма и экскреции различных групп химиопрепаратов у женщины во время беременности. Полученные данные свидетельствуют о том, что дозы химиотерапевтических препаратов необходимо рассчитывать из фактической массы тела беременной пациентки.

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России». Разработанный алгоритм ведения беременности у пациенток с онкологическими заболеваниями может быть рекомендован врачам женских консультаций и перинатальных центров для использования в работе.

По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 4 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК.

## **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 151 странице, иллюстрирована 39 таблицами и 16 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, сформирована цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. Четко

изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и ее апробация, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы проведен тщательный анализ, имеющихся литературных данных по изучаемой проблеме. Описаны основные принципы диагностики, лечения и ведения беременности у женщин с онкологическими заболеваниями. Проведен полноценный анализ, имеющихся научных данных, касающихся фармакокинетики противоопухолевых лекарственных средств в организме беременной пациентки. Подробно рассмотрены исследования изучающие роль плацентарного барьера в защите плода, а также возможное негативное действие химиотерапии на здоровье детей.

В главе «Материалы и методы исследования» автором подробно представлен дизайн исследования. Дано описание использованных лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведен подробный анализ клинико-anamnestических характеристик пациенток, онкологической характеристики заболеваний, программ противоопухолевого лечения, изучены особенности течения беременности, родов и послеродового периода, оценено состояние здоровья новорожденных. Оценено влияние химиотерапии на показатели периферической крови и на качество жизни беременных пациенток. Установлено, что анемия, лейкопения, тошнота/рвота после проведения химиотерапии у беременных пациенток менее выражена, чем у небеременных, а основные параметры качества жизни у беременных выше, чем у небеременных женщин. Проведен сравнительный анализ фармакокинетических параметров химиопрепаратов (доксорубицин и циклофосфамид) в группах беременных и небеременных пациенток больных раком молочной железы. В организме беременной пациентки противоопухолевые химиопрепараты с преимущественно печеночным

клиренсом (доксорубин) имеют фармакокинетику, сходную с таковой у небеременных пациенток, но с большим объемом распределения. Объем распределения у препаратов с преимущественно почечным клиренсом (циклофосфамид) не меняется, но элиминация из организма беременной в два раза превышает аналогичные показатели у небеременных пациенток. Представлены данные общей и безрецидивной выживаемости пациенток с лимфомой Ходжкина и раком молочной железы.

В главе «Обсуждение полученных результатов» подробно проанализированы результаты собственного исследования. Полученные данные сопоставлены с результатами других работ в этой области. Дискуссия отражает весь спектр проблем, связанных с ведением беременности у пациенток с лимфомами и раком молочной железы.

Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют теме и содержанию диссертации.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников, из которых 29 отечественных и 109 зарубежных авторов.

Положения, выносимые на защиту, и сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации научно обоснованы и могут быть использованы в работе научных и лечебных учреждениях здравоохранения. Опубликованные труды и автореферат диссертации полностью отражают суть работы. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ахмедовой Аминат Исаевны на тему «Воздействие химиотерапии на мать и плод при онкологических заболеваниях», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Ахмедовой Аминат Исаевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
Медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский университет)  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2  
Тел: 8 (499) 248-05-53  
e-mail: rektorat@sechenov.ru



« 20 » февраля 2020 г.