

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по педиатрии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Улезко Елены Альбертовны на диссертационную работу Чуканова Алексея Николаевича «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Чуканова Алексея Николаевича «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, посвящена решению научной проблемы, направленной на повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных аномалий развития у плода путем разработки и внедрения в практику более эффективных методов диагностики и прогнозирования перинатальных исходов.

При выполнении диссертационного исследования соискателем разработаны и внедрены новые методы диагностики, характеризующиеся более высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении аномалий у плода, что свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Содержание диссертационной работы, сформулированные цель и задачи исследования, полученные автором результаты и сделанные выводы полностью соответствуют отрасли медицинские науки и специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Врожденные пороки развития (ВПР) плода продолжают оставаться одной из основных причин перинатальных потерь, вызывают серьезные медицинские и социальные проблемы в обществе.

Мировая статистика показывает, что частота рождения детей с врожденными пороками составляет 6-8 на 1000 живорожденных. Их вклад в структуру детской смертности достигает 20% и выше, в последние годы врожденные пороки развития занимают 2-3 место среди причин младенческой смертности, а также детской инвалидности.

Отмечается ежегодное динамическое увеличение распространенности у плодов тяжелых пороков сердца, мальформаций легких, атрезий отделов кишечной трубки.

Важно отметить, что врожденные пороки развития требуют длительного, часто пожизненного лечения, хирургической коррекции и

индивидуальных программ реабилитации детей, а также помощи в их социальной адаптации.

Выявление врожденных аномалий именно в дородовом периоде необходимо для планирования родов на третьем и четвертом уровнях оказания высокотехнологичной перинатальной помощи в наиболее оптимальных условиях. Здесь возможно обеспечение неонатальной и хирургической медицинской помощи. В свою очередь это улучшит исход и снизит смертность и заболеваемость.

Несмотря на развитие методик пренатальной диагностики остаются проблемы с выявлением ряда врожденной патологии плода в связи с несовершенством используемых ультразвуковых методов. Следует учитывать постоянное развитие ультразвукового оборудования и, в связи с этим, наращивание специальных диагностических программ, грамотное использование которых существенно повысит общее качество выявления пороков.

Перспективными направлениями, по которым необходимо совершенствовать пренатальную диагностику путем разработки новых методик, базирующихся на современных технологиях, являются инвазивная диагностика для выявления хромосомных и генных заболеваний, магнитно-резонансная томография, биохимические исследования белковых фракций у беременных, и, конечно, ультразвуковая визуализация (объемная реконструкция изображений плода, трехмерная доплеровская ангиография высокого разрешения, эластография). Ультразвуковая диагностика пороков плода является ведущим методом среди вышеперечисленных.

В настоящее время существует потребность в комплексе мероприятий для улучшения дородового диагностирования врожденных пороков.

Таким образом, тема диссертационной работы А.Н.Чуканова актуальна и с позиции лучевой диагностики, и с позиции клинической медицины. Полученные результаты исследования повысят качество диагностики врожденных пороков развития плода путем внедрения в медицинскую практику новой концепции выявления аномалий плода, основанной на совершенствовании технологий лучевой диагностики, а также прогнозирования постнатальных исходов.

Таким образом, диссертационная работа А.Н. Чуканова «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода» актуальна с научной и практической точек зрения, является научно обоснованным и перспективным направлением лучевой диагностики.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Степень научной новизны результатов и положений, выносимых на защиту, высокая. Все положения обладают высокой степенью новизны.

Впервые установлено значительное превосходство метода эластографии с разработанными автором диагностическими критериями в выявлении всех типов расщелины губы и нёба по сравнению с общепринятым методом исследования в В-режиме.

Безусловной научной новизной отличаются данные, полученные при использовании ультразвуковой эластографии для оценки строения структур плода. Впервые разработан, обоснован и внедрен в практику метод ультразвуковой эластографии церебральных сосудов плода, установлено его превосходство по сравнению с общепринятым методом исследования в режиме двумерной доплерографии.

Установлена эффективность нового метода дородовой диагностики двусторонней агенезии почек у плода.

Определены высокочувствительные ультразвуковые признаки патологического уменьшения левого желудочка сердца плода при синдроме гипоплазии левых отделов сердца с использованием методики ультразвуковой трехмерной морфометрии, которая отличается новизной подхода к оценке результатов измерений.

Особый научный интерес представляют полученные соискателем новые данные по критериям трехмерной ультразвуковой оценки однородности и эхогенности ткани легких при врожденной диафрагмальной грыже у плода, которые позволяют прогнозировать возможность летального исхода в раннем неонатальном периоде.

Использование сравнительного анализа эхогенности ипси- и контрлатерального легкого, определяемой при помощи ультразвуковой гистографии, является новым интересным и перспективным направлением в оценке структур фетальных тканей.

Впервые разработана диагностика атрезии желчных протоков у плода, заключающаяся в невозможности визуализации желчного пузыря в сочетании с изменением уровня общей активности щелочной фосфатазы и активности гамма-глутамилтранспептидазы в амниотической жидкости.

Впервые определены факторы, оказывающие влияние на качество изучения врачом ультразвуковых диагностических изображений при врожденных аномалиях развития плода, установлены повышенная психоэмоциональная тревожность вследствие субъективизма оценки состояния визуализированных структур плода, эмоциональное выгорание. Определено значение методики цифрового архивирования изображений структур плода при этом.

Таким образом, полученные соискателем Чукановым А.Н. новые данные позволили аргументированно сформулировать 7 научных положений, вынесенных на защиту.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленный в диссертационном исследовании дизайн научной работы, корректно сформированные группы исследования, использование современных диагностических методов, применение современных пакетов статистической обработки полученных результатов в совокупности не вызывают сомнений в объективности и достоверности полученных автором результатов и выводов, обоснованности предлагаемых к использованию в медицинской практике рекомендаций.

Исследование основано на анализе данных, полученных в ходе ультразвукового исследования 1570 плодов беременных женщин.

Научные выводы и рекомендации диссертации основаны на результатах обследования плодов беременных пациенток, направленных для проведения сплошного скринингового исследования в Межрайонный ресурсный центр пренатальной диагностики г.Минска на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, на результатах обследования новорожденных в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», а также на результатах экспертного опроса высококвалифицированных врачей, на постоянной основе выполняющих визуализирующие исследования анатомии плода.

Выбранные автором методология и дизайн исследований, использование современных, корректных и воспроизводимых диагностических методик обеспечило репрезентативность полученных результатов. Степень диагностической точности разработанных методов определена с помощью современных способов медицинской статистики.

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что результаты проведенного диссертационного исследования достоверны, полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и обладают высокой степенью доказательности.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертационного исследования с указанием рекомендаций по их использованию

Представленные в диссертационном исследовании материалы показывают, что разработана новая научная концепция в лучевой диагностике, основанная на комплексном подходе к пренатальной диагностике врожденных аномалий плода путем внедрения в практику комплекса мер, включающих разработку более эффективных методов диагностики и прогнозирования перинатальных исходов, а также повышение качества изучения специалистами полученных изображений.

Подтверждением научной значимости и новизны результатов исследования служат полученные автором 3 патента на изобретения:

«Способ пренатальной ультразвуковой диагностики врожденной расщелины твердого нёба и верхней челюсти у плода» № 20114, опубликованный 30.06.2016; «Способ пренатального прогнозирования наличия первичной легочной гипертензии у новорожденного с диафрагмальной грыжей» № 20329, опубликованный 30.08.2016; «Способ визуализации кровотока в периферических сосудах конечностей» № 20416, опубликованный 30.08.2016.

Практическая значимость заключается в разработке ряда новых диагностических методов, которые могут применяться в практическом здравоохранении в процессе пренатального скрининга.

Разработаны, обоснованы и внедрены в практическое здравоохранение новые методы пренатальной диагностики пороков плода:

врожденной расщелины неба у плода с использованием ультразвуковой эластографии, не имеющий аналогов (патент на изобретение «Способ пренатальной ультразвуковой диагностики врожденной расщелины твердого нёба и верхней челюсти у плода» № 20114, опубликованный 30.06.2016; инструкция по применению «Метод диагностики врожденной расщелины неба у плода с использованием ультразвуковой эластографии» № 019-0320 от 26.03.2020; 2 удостоверения на рационализаторские предложения);

определения вероятности развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденного при врожденной диафрагмальной грыже с использованием трехмерной ультразвуковой морфометрии легких плода (патент на изобретение «Способ пренатального прогнозирования наличия первичной легочной гипертензии у новорожденного с диафрагмальной грыжей» №20329, опубликованный 30.08.2016; инструкция по применению «Метод определения вероятности развития синдрома дыхательных расстройств у новорожденного при врожденной диафрагмальной грыже с использованием трехмерной ультразвуковой морфометрии легких плода» №024-0320 от 26.03.2020; удостоверение на рационализаторское предложение; 1 акт о внедрении);

визуализации кровотока в сосудах конечностей и сосудах шеи (патент на изобретение «Способ визуализации кровотока в периферических сосудах конечностей» №20416, опубликованный 30.08.2016; 2 удостоверения на рационализаторские предложения);

врожденных пороков развития пищеварительной системы плода (инструкция по применению «Метод диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода» № 115-1118 от 30.11.2018; 2 удостоверения на рационализаторские предложения; 14 актов о внедрении);

врожденной аплазии сосудов Виллизиевого круга у плода с использованием ультразвуковой эластографии, не имеющий аналогов (инструкция по применению «Метод диагностики врожденной аплазии сосудов Виллизиевого круга у плода с использованием ультразвуковой эластографии» №020-0320 от 26.03.2020; 1 удостоверение на рационализаторское предложение; 1 акт о внедрении);

гипоплазии желудочков сердца плода с использованием ультразвуковой трехмерной морфометрии, не имеющий аналогов (инструкция по применению «Метод дородовой диагностики гипоплазии желудочков сердца плода с использованием ультразвуковой трехмерной морфометрии» № 022-0320 от 26.03.2020; 1 удостоверение на рационализаторское предложение; 1 акт о внедрении);

билиарной атрезии у плода с использованием магнитно-резонансной томографии и лабораторного метода (инструкция по применению «Метод дородовой диагностики билиарной атрезии у плода с использованием магнитно-резонансной томографии» № 021-0320 от 26.03.2020; 2 удостоверения на рационализаторские предложения);

двусторонней агенезии почек у плода (инструкция по применению «Метод дородовой диагностики двусторонней агенезии почек у плода» №023-0320 от 26.03.2020; 1 удостоверение на рационализаторское предложение; 1 акт о внедрении).

Медико-социальная значимость результатов исследования заключается в разработке методов, позволяющих практическому врачу получить высокую диагностическую точность дифференцировки врожденных аномалий развития в пренатальном периоде и точность прогнозирования исходов у новорожденных, снизить психоземotionalную нагрузку у беременной, а также снизить социальную нагрузку на общество в целом, которая обусловлена рождением ребенка с пороком развития.

Практическая и экономическая значимость работы состоит в том, что полученные результаты диссертационного исследования возможно внедрить в деятельность организаций здравоохранения с целью повышения качества лучевой диагностики врожденных пороков развития плода путем новых экономически выгодных методов исследования. Своевременная диагностика тяжелых, не совместимых с жизнью пороков плода позволит провести прерывание беременности и предотвратить выхаживание нежизнеспособного ребенка.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликованы 38 печатных работа, включая 1 монографию (35,6 авторских листа), 24 статьи (33,4 авторских листа), соответствующие п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий, из них 5 – в зарубежных журналах; 13 статей в рецензируемых журналах и сборниках, не включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, материалов конференций, конгрессов, съездов, симпозиумов, тезисов докладов; Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Утверждены 10 инструкций по применению. Получены 3 патента на изобретение Республики Беларусь (без соавторов), а также 14 удостоверений на рационализаторские предложения.

Без соавторов опубликована 1 монография и 4 научные статьи в рецензируемых журналах, в том числе 3 из них в зарубежных журналах.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа А.Н.Чуканова «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода» оформлена в полном соответствии с требованиями ВАК (пункты 21, 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в РФ»).

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста, состоит из титульного листа, содержания, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 7 глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 275 литературных источников, в том числе 266 иностранных. Список публикаций соискателя составляет 52 работы. Выполненная работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 50 рисунками.

Каждая глава завершается краткими выводами, обобщающими изложенный материал.

В главе 1 изложены проблемы выявления различных пороков плода.

В главе «Материалы и методы исследования» дана четкая характеристика групп плодов с вышеперечисленной патологией, приведены базовые позиции беременных, которые использовались при проведении ультразвуковых исследований плода, а также выполненные ультразвуковые срезы. Описаны последовательности магнитно-резонансной томографии, которые применялись при оценке состояния плода, а также выполненные лабораторные методы.

Оценивалась группа специалистов пренатальной ультразвуковой диагностики для определения факторов, которые оказывают влияние на качество формирования и изучения врачом ультразвуковых диагностических изображений.

Приведены методы статистической обработки.

В главах 3-8 детально описываются методы диагностики различных аномалий плода: врожденные расщелины губы и неба с описанием ультразвуковой эластографии и искусственных нейронных сетей; двусторонняя агенезия почек с вторичными изменениями в сердце плода; левосторонняя гипоплазия сердца; пищеварительная система - атрезия желчных протоков и атрезия кишечной трубки, при которых применялся лабораторный метод их дородовой диагностики, а также магнитно-резонансная томография. Приведено детальное описание ультразвуковой диагностики аномалии строения церебральных сосудов. Особое внимание уделено диафрагмальной грыже и патологии легких при этом.

Оригинальной является глава 9, изучено возможное воздействие на эмоциональную сферу врача, который проводит ультразвуковые исследования плода и определены меры по снижению стрессовой нагрузки. Сделан вывод, что данные меры позволят повысить, в итоге, результативность работы.

Заключение представлено в виде основных научных результатов и обоснованных рекомендаций по практическому использованию.

Рукопись автореферата соответствует содержанию диссертационной работы, отражает основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты. Диссертация изложена грамотным литературным языком, в достаточном объеме иллюстрирована необходимыми рисунками и таблицами.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ работы, представленной А.Н.Чукановым, свидетельствует о том, что соискатель является высококвалифицированным специалистом, полностью владеет данными современной мировой литературы по изучаемой проблеме, объективно и аргументированно проводит анализ полученных результатов и на высоком уровне выполнил научную работу. Высокий уровень подготовки соискателя позволил обосновать тему научного исследования, сформулировать задачи и положения, выносимые на защиту, выполнить обработку полученных данных, сформулировать выводы и практические рекомендации.

Содержание опубликованных работ не оставляет сомнений о широком кругозоре и личном вкладе соискателя в науку.

Таким образом, научная квалификация А.Н.Чуканова соответствует степени доктора медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций по теме диссертации и докладов на научных форумах, внедрениями результатов работы в практическое здравоохранение, использованием современных методов исследования и анализа материала, высоким качеством проведенной работы.

Соискателем самостоятельно подготовлены 1 монография, 4 научные статьи в рецензируемых журналах, единолично получены 3 патента на изобретение, 6 рационализаторских предложений (личный вклад соискателя составляет 100%). Соискателем совместно с соавторами подготовлены 33 статьи, тезиса докладов и публикаций в материалах конференций, 8 рационализаторских предложений, разработаны и утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 10 инструкции по применению (личный вклад соискателя составляет 90%).

Полученные новые научные данные внедрены соискателем в учебный процесс и использовались на кафедрах ГУО «БелМАПО», а также в

практической работе учреждений здравоохранения Республики Беларусь (вклад 95%). Разработан учебно-методический модуль, который применяется на кафедрах ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии, репродуктивного здоровья и медицинской генетики ГО «БГМУ» с целью повышения профессионального уровня врачей-специалистов.

Также полученные новые научные данные использованы для практического совершенствования системы организации диагностики ВПР у плода при ультразвуковом обследовании беременных женщин в Республике Беларусь посредством разработки нормативных правовых актов, регламентирующих деятельность организаций здравоохранения.

Диссертант являлся разработчиком и соавтором четырех приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь: приказ от 16.09.2011 № 902 «Об утверждении показаний к рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии», приказ от 30.01.2012 №83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь», приказ от 14.02.2018 №121 «О совершенствовании деятельности службы ультразвуковой диагностики Республики Беларусь», приказ от 13.01.2020 №21 «О мерах по совершенствованию контроля качества ультразвуковых исследований у плода».

Также являлся членом рабочей группы по созданию утвержденных приказом от 09.02.2023 № 185 Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Методических рекомендаций о порядке выполнения ультразвукового исследования головного мозга (нейросонографии) у новорожденных детей».

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос: возможно ли изучение общей активности пищеварительных ферментов в околоплодных водах в первом триместре беременности. Это, возможно, расширило бы показания к прерыванию на ранних сроках?

Заключение

Диссертация Чуканова Алексея Николаевича на тему «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая свидетельствует о существенном личном вкладе автора в науку, посвящена решению крупной научной проблемы, направленной на повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных аномалий развития у плода, основанной на комплексном подходе путем внедрения в практику комплекса мер, включающих разработку более эффективных методов диагностики и прогнозирования перинатальных исходов, и повышение качества изучения полученных диагностических изображений.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.п.20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции указа Президента Республики Беларусь 22.06.2022 г. № 190), предъявляемым к докторским диссертациям.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия может быть присуждена Чуканову А.Н. за:

разработку нового метода ультразвуковой дородовой диагностики двусторонней агенезии почек плода, чувствительностью 97%, а также нового метода диагностики расщелин губы и неба у плода, повышающего их дородовую выявляемость в общей популяции на 9,9%;

выявление на основании трехмерной ультразвуковой морфометрии желудочков сердца плода при использовании программы объемных расчетов VOCAL диагностических критериев патологического уменьшения левого желудочка при синдроме гипоплазии левых отделов сердца плода (значение КфСО > 1,23); разработку пороговых значений их показателей (в норме у плодов медиана КфСО составляет 1,17, 5 – 95-й процентиля – 1,00–1,23, минимальное – максимальное значения – 1,00–1,23; в группе синдрома гипоплазии левых отделов сердца у плодов в сроках 18–21 неделя гестации – 3,35, 1,24–17,20, 1,24–11,84 соответственно ($p = 0,001$));

выявление на основании технологий трехмерного ультразвукового исследования, VOCAL и объемной гистографии прогностических критериев летального исхода новорожденных в раннем неонатальном периоде с пренатально установленным диагнозом врожденной диафрагмальной грыжи;

разработку пороговых значений характеризующих состояние легкого при диафрагмальной грыже (соотношение значений объема контрлатерального легкого, выраженного в кубических миллиметрах, и длины окружности головы плода, выраженной в миллиметрах, для группы живых новорожденных и новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде: диапазон 56,77 – 147,16 и 13,88 – 16,59 соответственно ($p = 0,0047$); соотношение среднего значения шкалы серого, рассчитанного по объемной гистограмме ткани легкого на стороне поражения, к такому же значению для ткани легкого на противоположной стороне для группы живых новорожденных и новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде: диапазон 1,49 – 1,97 и 1,08 – 1,29 соответственно ($p = 0,0047$);

разработку комплекса ультразвуковых признаков, верифицирующих агенезию кровеносного сосуда при применении нового метода эластографии сосудов, обладающих высокой диагностической значимостью (уменьшение числа ложноположительных случаев диагностирования аплазии задней соединительной артерии на 16%, среднемозговой артерии на 6%);

разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых методов диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода, основанных на концепции комплексной лучевой и

лабораторной оценки изменений визуализируемой анатомии плода и его функционального состояния; определение оптимального перечня диагностических манипуляций;

определение диагностического маркера при атрезии желчных протоков у плода, заключающегося в невозможности визуализации желчного пузыря в сочетании с изменением уровня общей активности щелочной фосфатазы и активности гамма-глутамилтранспептидазы в амниотической жидкости в сравнении с их рассчитанными нормативными процентильными значениями;

установление ведущих факторов, оказывающих влияние на качество формирования и изучения врачом ультразвуковых диагностических изображений для выявления врожденных аномалиях развития плода, внедрение в практическое здравоохранение инструментов, минимизирующих их действие.

Официальный оппонент
заместитель директора по педиатрии
ГУ РНПЦ «Мать и дитя»
доктор медицинских наук,
профессор

Е.А.Улезко

Подпись Е.А. Улезко
Исчерпанова
Т.М. Курбашова