

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Гутиковой Людмилы Витольдовны 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, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа Чуканова Алексея Николаевича «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук посвящена изучению врожденных пороков развития плода, их диагностике, а также оптимизации прогнозирования исходов у новорожденных, результатом которого стало разработка, обоснование и внедрение в клиническую практику новых методов дородовой диагностики с использованием разработанных оригинальных диагностических критериев, а также нового метода прогнозирования исходов у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей. Цель исследования, формулировка задач, основных положений и выводов диссертации, а также название работы - «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода» свидетельствуют о ее полном соответствии отрасли медицинские науки и специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Врожденные пороки развития представляют собой структурные или функциональные отклонения во время развития плода. Они могут глубоко повлиять на здоровье и благополучие отдельных людей, семей и сообществ.

Врожденные пороки развития затрагивают население во всем мире, представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения и формируют значительное бремя заболеваемости и инвалидности.

Врожденные аномалии встречаются у большей части новорожденных и вносят значительный вклад в детскую смертность и госпитализацию. Врожденные пороки развития являются глобальной проблемой здравоохранения. По оценкам, ежегодно около 7,9 миллиона детей рождаются с серьезными врожденными дефектами, около 3,3 миллиона детей в возрасте до пяти лет умирают от них, а у 3,2 миллиона выживших детей с врожденными пороками в более позднем возрасте может развиться инвалидность. Врожденные пороки развития являются основной причиной внутриутробной смертности, детской заболеваемости и инвалидности во многих странах.

Широкий спектр причин врожденных дефектов означает, что необходим комплекс профилактических подходов. Дополнительная новая информация о врожденных пороках развития также важна для планирования и проведения дородового скрининга на врожденные аномалии, особенно в группах высокого риска.

В настоящее время ультразвуковое исследование плода входит в комплекс обязательного обследования беременных, которое, в первую очередь, направлено на своевременное дородовое выявление врожденных и наследственных заболеваний. Однако дородовая диагностика врожденных пороков развития вызывает значительные трудности.

Логично, что все усилия должны быть направлены на раннюю диагностику врожденных аномалий, а именно на дородовое выявление пороков, целью которого будет оптимизация тактики ведения такой проблемной беременности с целью минимизации негативных последствий наличия у плода порока развития, улучшения исходов для новорожденного, недопущения развития критических осложнений его состояния.

В настоящее время особое внимание уделяется исследованиям, посвященным совершенствованию дородовой диагностики врожденных пороков.

Вышеизложенное явилось побудительным мотивом исследований и определяет актуальность диссертационной работы А.Н.Чуканова, направленной на повышение эффективности дородовой диагностики врожденных аномалий развития человека.

Цели и задачи исследования современны, отличаются высоким уровнем новизны, находятся в рамках актуальных вопросов современной медицины.

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

Новизна семи положений, выносимых на защиту в диссертации А.Н.Чуканова имеется и представлена следующим.

Согласно дизайну исследования, одним из этапов работы была разработка более эффективных методов диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода, с применением ультразвукового и клинического лабораторного методов. Диссертантом разработан новый метод ультразвуковой эластографии нёба плода, который позволяет более эффективно диагностировать расщелины губы и нёба у плодов. Чувствительность нового метода эластографии нёба в сравнении с исследованием в В-режиме при

диагностировании расщелин на 9,9% выше, что доказано статистическим анализом ($p < 0,05$). Новизна метода подтверждается оформлением патента на изобретение, оформленной и утвержденной инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Впервые диссертантом установлено, что введение беременной пациентке лекарственного средства для форсированного диуреза улучшает выявляемость двусторонней агенезии почек у плода, снижая при этом число ложноположительных диагнозов.

Научно доказано наличие достоверных различий в соотношении диастолических объемов желудочков сердца плода при синдроме гипоплазии левых отделов сердца, выявленных на основании трехмерной ультразвуковой морфометрии желудочков сердца с использованием программы объемных расчетов VOCAL.

Разработанные диссертантом новые подходы в оценке объема сохранной легочной паренхимы и в сравнительной оценке экзогенности легочной паренхимы у плода с врожденной диафрагмальной грыжей позволяет использовать описанные ультразвуковые критерии при прогнозировании развития вторичной гипоплазии легких и сопутствующего ей синдрома дыхательных расстройств у новорожденных в раннем неонатальном периоде. Метод также является новым, приоритет диссертанта подтверждается патентом на изобретение.

Соискателем впервые установлена большая диагностическая эффективность разработанного им метода эластографии церебральных сосудов и комплекса ультразвуковых эластографических критериев при верификации агенезии сосудов виллизиевого круга.

Доказана значимость изменения активности пищеварительных ферментов гамма-глутамил-транспептидазы и общей щелочной фосфатазы в амниотической жидкости в сочетании с невозможностью визуализации

желчного пузыря либо наличием признаков атретического поражения у плодов с врожденными пороками развития органов и структур пищеварительной системы атретического происхождения.

Соискателем впервые показана роль факторов, влияющих на качество формирования и изучения врачом ультразвуковых изображений при диагностировании врожденных пороков развития.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Дизайн исследования, объем выборки, использование лабораторных тестов, адекватная статистическая обработка полученных данных не позволяет подвергнуть сомнению достоверность полученных в диссертационной работе результатов, обоснованность вынесенных на защиту семи научных положений, представленных выводов и практических рекомендаций.

Исследование базируется на анализе данных, полученных в ходе скринингового ультразвукового исследования 1570 пациентов, и последующего ультразвукового, лабораторного, магнитно-резонансного томографического исследования плодов и новорожденных сформированных групп.

Полученные данные обоснованы применением необходимых современных статистических методов обработки, включающих как описательную статистику (параметрическую и непараметрическую), так и сложные методы обработки данных.

Сформулированные выводы, положения диссертации и рекомендации, сделанные на основании полученных данных, вполне обоснованы, аргументированы, являются грамотными, логичными и достоверными.

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

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод диагностики врожденных аномалий развития пищеварительной системы плода» отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – богатство общества» на 2016 – 2020 годы (номер государственной регистрации 20162680), научно-исследовательской работы «Разработать методы определения диастолической дисфункции левого и правого желудочков при сердечной недостаточности» (номер государственной регистрации 20200290), научно-исследовательской работы «Разработать метод дородовой диагностики врожденных аномалий развития с использованием технологий искусственных нейронных сетей на основе ультразвуковых исследований» (номер государственной регистрации 20230186), а также в рамках Гранта Президента Республики Беларусь (распоряжение №230рп «О предоставлении ежемесячных грантов Президента Республики Беларусь на 2016 год руководителям и специалистам организаций науки, образования, здравоохранения, культуры»), реализованных на базе государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (Постановление Совета Министров Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг.» от 12.03.2015 № 190).

Научная значимость диссертационной работы заключается в получении новых знаний о врожденных пороках развития, что легло в основу стратегии

развития новых диагностических методов для дородового выявления аномалий у человека. Также научная значимость диссертационной работы определяется разработкой новых методов, в том числе с использованием принципиально новых подходов к их совершенствованию.

Научная значимость работы подтверждена полученными тремя патентами Республики Беларусь на изобретение, а также 14 рационализаторскими предложениями.

Неоспоримое научно-практическое значение имеют результаты, полученные в ходе изучения возможностей диагностики и дифференциальной диагностики аномалии развития церебральных кровеносных сосудов и твердого неба у плода, а также оценки однородности легочной паренхимы плода.

Впервые полученные диссертантом знания о наличии достоверных различий объема сохранной легочной паренхимы и экзогенности легочной паренхимы при врожденной диафрагмальной грыже между группами плодов, вошедших в группу впоследствии живых новорожденных, и группу новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, являются не менее значимыми в научно-практическом аспекте. Это позволяет использовать описанные критерии в качестве прогностически значимых при оценке перспектив развития вторичной гипоплазии легких и сопутствующего ей синдрома дыхательных расстройств у плодов с врожденной диафрагмальной грыжей.

С клинической точки зрения принципиально важным является впервые доказанное наличие достоверных различий в соотношении диастолических объемов желудочков сердца плода при синдроме гипоплазии левых отделов сердца, выявленных на основании трехмерной ультразвуковой морфометрии желудочков сердца с использованием программы объемных расчетов VOCAL. Эти результаты приобретают не только практическую, но и социальную значимость, так как позволяют объективизировать ультразвуковое исследование

сердца плода при критическом для жизни новорожденного врожденном пороке развития, и адекватно оценить шансы при рассмотрении вопроса о целесообразности пролонгации беременности с указанным пороком.

Практическая значимость работы заключается в использовании полученных результатов диссертационного исследования в деятельности учреждений здравоохранения с целью повышения эффективности дородовой диагностики пороков развития, а также использовании в образовательном процессе учреждений образования с целью повышения практикоориентированности образования, усиления экспортной привлекательности отечественного медицинского образования и интенсификации процесса повышения компетенций заинтересованных врачей-специалистов практического звена.

Практическая значимость работы подтверждена 10 утвержденными в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкциями по применению и 20 актами внедрения.

Диссертантом проведен расчет экономического эффекта от клинического применения методов диагностики внутриутробных нарушений развития легких плода, на которых базируется новый метод прогнозирования летального исхода в раннем неонатальном периоде.

Так как элиминация плодов с врожденными пороками развития, несовместимыми с жизнью, позволяет предотвращать как случаи смертности в младенческом возрасте, так и случаи тяжелой инвалидности, это имеет значимый экономический и социальный эффект.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Полученные в диссертационной работе результаты опубликованы в 38 научных работ. Из них одна монография объемом 35,6 авторского листа, 24 статьи (33,4 авторских листа) в научных журналах, соответствующих п.19 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий», из них 5 – в зарубежных журналах. В сборниках научно-практических конференций опубликовано 13 статей.

Утверждены и изданы 10 инструкции по применению. Получено 14 регистрационных удостоверения, а также 3 патента на изобретение.

Результаты работы широко обсуждены на международных и республиканских научных форумах.

Таким образом, выносимые на защиту положения и выводы диссертации достаточным образом апробированы и подтверждены публикациями.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертационной работы Чуканова Алексея Николаевича «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода» полностью соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. Диссертация написана в традиционном стиле. Разделами научного труда являются введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, 9 глав, в том числе 7 глав с описанием проведенных исследований и результатов, полученных в ходе них, заключение, выводы, библиографический список, включающий 275 источников литературы, преимущественно англоязычных, список публикаций соискателя, приложений.

Диссертация изложена на русском языке, обильно иллюстрирована таблицами и рисунками. Полный объем диссертации составляет 164 страницы.

Во введении автор определяет круг вопросов, касающихся значения повышения эффективности диагностики врожденных пороков, с непосредственным акцентом на важности своевременной диагностики и возможности прогнозирования исходов беременностей с врожденными пороками развития плода, решение которых представляет в целом актуальную проблему для практического здравоохранения.

В аналитическом обзоре литературы приведены последние, преимущественно зарубежные научные данные о возможностях и эффективности различных методов дородовой диагностики врожденных пороков развития различного спектра. Данная глава разделена на подпункты в которых подробно раскрыты современные представления о ключевых моментах возникновения врожденных аномалий на различных этапах органогенеза. Изложены вопросы и проблемы, связанные со сложностью пренатального диагностирования врожденных пороков. Проведенный автором метаанализ опубликованной литературы, является несомненным украшением данной главы.

Во второй главе «Материалы и методы» изложены сведения о дизайне исследования, контингенте пациенток, клинические критерии включения и исключения пациенток в исследование, характеристике исследуемых групп плодов, новорожденных и врачей-экспертов.

Подробно описаны применяемые методы визуализирующего исследования анатомии плода и его функциональных возможностей, а также способы оценки результатов исследований. Детально описаны методы и способы статистической обработки полученных данных.

Результаты, полученные в ходе выполнения работы, изложены в последующих главах диссертации.

В каждой главе диссертантом обобщаются полученные данные с формулировкой выводов. Заключение диссертационной работы состоит из семи обоснованных выводов. Приложения подтверждают научную новизну и практическую значимость работы и представлены патентами на изобретения, удостоверениями на рационализаторские предложения, инструкциями по применению, актами внедрения в практическую деятельность учреждений здравоохранения и учебный процесс медицинских вузов республики.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы.

Работа написана грамотным научным языком. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются технические неточности, которые не снижают общую положительную оценку работы:

1. В названии большинства таблиц и рисунков имеются сокращения (следует привести в скобках после полного названия термина).
2. Целесообразно было бы в главу методы исследования переместить описание VOCAL (с.93); 3-х мерной церебральной ангиографии (с.119), ЭГСВ (с.126), измерение объема контрлатерального легкого (с.134-138).
3. Не приведено обозначение подгрупп в таблице 6.2 и таблице 6.3.
4. В подглаве 7.2 целесообразно было бы в рисунках и таблицах единое употребление термина Виллизиев либо виллизиев.

В ходе анализа выполненной диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Чем обоснована оценка уровня ЩФ и ГГТП в сроке 16-18 недель и почему оценка параметров ЩФ и ГГТП выполнялась не в скрининговые сроки?
2. Выполнялась ли для верификации ГЛОС оценка скорости кровотока?
3. Имеет ли место сочетание УЗИ и инвазивных методов диагностики, например, кордоцентез в 1 триместре - для повышения качества обследования? Сочетание УЗИ и неинвазивного пренатального теста?

4. Как Вы думаете, войдет ли в рутинную практику предимпланационное генетическое тестирование, если в семье есть генетические заболевания?
5. Как Вы видите решение проблемы повышения качества УЗИ, когда пропущен порок (кто виновен - врач? аппарат?). Имеет ли место в этом случае право на ошибку (этому посвящена 9 глава).
6. С позиции пренатального диагноста, как Вы считаете целесообразно ли включение в показания к прерыванию беременности задержка роста плода на 2 скрининге (18-21 неделя)? Прогноз этой беременности представляется сомнительным с позиции понимания, что эффективной терапии нет.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ материалов, представленных А.Н.Чуканов, их объем и качество, свидетельствует о том, что в своей отрасли и области знаний диссертант является специалистом высокой квалификации, умеет творчески переосмыслить литературные данные, провести анализ полученных результатов и способен грамотно вести научную работу.

Это позволило диссертанту 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 в том, что соискатель обладает широким кругозором. Стиль изложения свидетельствует о грамотности и научной зрелости автора. Диссертант, несомненно внес значительный вклад 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, внедрением результатов, полученных в ходе выполнения научной работы, в практическое здравоохранение, использованием современных методов исследования и анализа, высоким качеством проведенной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа А.Н.Чуканова «Пренатальная лучевая диагностика врождённых пороков развития плода», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является завершённым, самостоятельно выполненным научным исследованием, содержащим принципиально новые достоверные результаты, свидетельствующие о существенном вкладе соискателя в решение научной проблемы, а именно повышение качества диагностики врожденных пороков развития плода путем разработки и внедрения в медицинскую практику новой концепции совершенствования выявления врожденных пороков развития плода, основанной на совершенствовании технологий лучевой диагностики, прогнозирования постнатальных исходов и организационно-методических принципов принятия решений.

Диссертационная работа соответствует пункту 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор Чуканов Алексей Николаевич заслуживает присуждения степени **доктора** медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия за:

- разработку нового метода ультразвуковой эластографии нёба, который позволяет более эффективно диагностировать расщелины губы и нёба у плода,

характеризующегося чувствительность при диагностировании расщелин нёба на 9,9% выше в сравнении с исследованием в В-режиме ($p < 0,05$);

- установление факта, что введение беременной пациентке лекарственного средства для форсированного диуреза улучшает выявляемость двусторонней агенезии почек у плода, снижая при этом число ложноположительных диагнозов;

- научное доказательство наличия достоверных различий в соотношении диастолических объемов желудочков сердца плода при синдроме гипоплазии левых отделов сердца, выявленных на основании трехмерной ультразвуковой морфометрии желудочков сердца с использованием программы объемных расчетов VOCAL;

- разработку новых подходов в оценке объема сохранной легочной паренхимы и в сравнительной оценке экзогенности легочной паренхимы у плода с врожденной диафрагмальной грыжей, что позволяет использовать описанные ультразвуковые критерии при прогнозировании развития неблагоприятного исхода у новорожденных в раннем неонатальном периоде;

- установлении факта большей диагностической эффективности разработанного метода эластографии церебральных сосудов и комплекса ультразвуковых эластографических критериев при верификации диагноза агенезии сосудов виллизиевого круга.

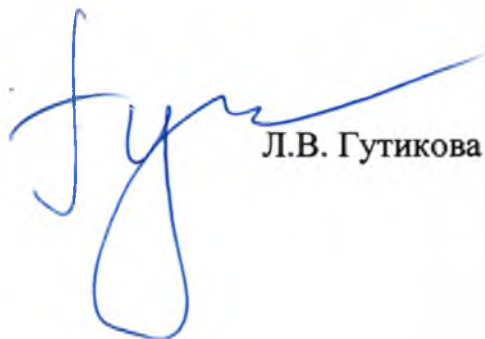
- доказательство диагностической значимости изменения активности пищеварительных ферментов гамма-глутамил-транспептидазы и общей щелочной фосфатазы в амниотической жидкости в сочетании с невозможностью визуализации желчного пузыря либо наличием признаков атретического поражения у плодов с врожденными пороками развития органов и структур пищеварительной системы атретического происхождения;

- разработку более эффективных методов диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода с применением ультразвукового и клинического лабораторного методов;

- определение перечня и роли факторов, влияющих на качество формирования и изучения врачом ультразвуковых изображений при диагностировании врожденных пороков развития, а также разработку и внедрение в практическую деятельность методики цифровой архивации изображений плода в качестве меры снижения психоэмоциональной тревожности у врачей, проводящих ультразвуковое обследование плода с целью выявления у него врожденных пороков развития.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии учреждения образования
«Гродненский государственный
медицинский университет»



Л.В. Гутикова

« 04 » _____ 04 _____ 2024 года

Подпись удостоверяю



Гутиковой Л.В.
Подпись _____ заверяю
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
Е.А. Лесикова
«04» _____ 2024 г.