

## **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 Александровича Александра Сулеймановича «Ультразвуковая диагностика нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных», 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 Александровича Александра Сулеймановича «Ультразвуковая диагностика нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, посвящена решению важной научной проблемы, направленной на повышение эффективности прогнозирования плацентарных нарушений у беременных и связанных с этим перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных. На основании углубленного изучения патогенетических механизмов нарушения гемодинамики разработаны и внедрены в клиническую практику новые, научно обоснованные алгоритмы ультразвуковых исследований.

При выполнении диссертационного исследования соискателем разработаны и внедрены совершенно новые методы диагностики, которые выводят на более высокий уровень перинатальную медицину.

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

### **Актуальность темы диссертации**

Тема диссертации «Ультразвуковая диагностика нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных» является крайне актуальной, поскольку нарушения кровообращения в этой системе являются одной из основных причин перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных.

По данным исследований, около 10-15% беременностей осложняются нарушениями маточно-плацентарного кровотока. В последние годы инструментальная диагностика маточно-плацентарного кровотока

осуществляется с помощью доплерографии и доплерометрии. По данным различных авторов доплерометрия маточных артерий во втором триместре беременности позволяет выявить у женщин риск ранней преэклампсии и замедления роста плода, а доплерометрия пуповинной артерии — стратифицировать риск гипоксии и определить оптимальные сроки родоразрешения. Допплерометрия средних мозговых артерий плода и расчет церебро-плацентарного соотношения позволяют оценить степень развития плода к гипоксии.

Маточно-плодово-плацентарный поток представляет собой интегрированную систему, обеспечивающую транспортировку питательных веществ и удаление метаболитов между эмбрионом, плацентой и плодом. Современные исследования показывают, что эффективность этой системы зависит от сложных гемодинамических процессов. Примерно в 60% случаев нарушение этих процессов приводят к гипоксии плода и новорожденного.

Гипоксия - универсальный фактор, повреждающий ткани плода и новорожденного и запускающий сложные внутриклеточные процессы. Если сила или длительность гипоксического воздействия превышают адаптационные возможности организма, органа или ткани — в них развиваются необратимые изменения, что приводит к нарушению соматического здоровья, отклонениям физического и нервно-психического развития и инвалидизации детей в 45-50%. Наиболее чувствительна к кислородной недостаточности центральная нервная система.

Следует отметить, что грамотное применение методов визуализации с первых часов жизни ребенка обеспечивает раннюю диагностику повреждений головного мозга. Определение предиктов развития кровоизлияний в ткани головного мозга новорожденного определит тактику оказания медицинской помощи, явится основой для разработки персонализированных программ медицинской абилитации/реабилитации.

Для достижения результата требуется повышение эффективности выявления церебральной патологии за счет внедрения новых диагностических технологий.

Современные технологии ультразвуковой диагностики, с использованием в том числе доплерографии и доплерометрии сосудов, позволяют неинвазивно и информативно оценивать состояние гемодинамики, что делает их незаменимыми в акушерской и неонатальной практике. Ультразвуковая диагностика выявляет такую патологию, как фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода и другие осложнения беременности, структурные и гемодинамические изменения головного мозга новорожденного ребенка. Это способствует применению профилактических мер и, при необходимости, своевременному началу лечения. Раннее выявление нарушений кровообращения позволяет улучшить прогноз для матери и ребенка. Исследования показывают, что применение ультразвуковой диагностики снижает риск перинатальной смертности на 20-30%.

Вышеизложенное подчеркивает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику новых методов и алгоритмов применения ультразвуковой диагностики, позволяющих прогнозировать плацентарные нарушения у беременных и перинатальные повреждения головного мозга у новорожденных.

Таким образом, тема диссертационной работы А.С. Александровича актуальна как с позиции лучевой диагностики, так и с позиции клинической медицины. Полученные результаты снизят риски нарушения здоровья матери и ребенка.

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

Степень научной новизны результатов и положений, выносимых на защиту, высокая.

Впервые определено напряжение сдвига на эндотелии у беременных в I и II триместрах, что позволило выявить эндотелиальную дисфункцию на доклиническом этапе и определить этот факт, как ключевой в развитии первичной плацентарной недостаточности. Впервые установлена чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига у женщин группы риска в сроках до 12 и 12–16 недель; показатели статистически значимо отличались от контрольных.

Доказано, что ультразвуковое исследование сдвига эндотелия плечевой артерии в I триместре беременности является надежным, высокоинформативным и неинвазивным методом ранней диагностики первичной плацентарной недостаточности.

Разработана методика исследования сдвига эндотелия плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения.

Создан новый алгоритм ультразвуковой диагностики, позволивший прогнозировать развитие фетоплацентарной недостаточности на доклиническом этапе с учетом анамнеза и факторов риска, что обеспечило формирование групп риска и раннее выявление маркеров плацентарной недостаточности.

Сформулированы критерии чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига эндотелия у беременных в III триместре с компенсированной и субкомпенсированной формами фетоплацентарной недостаточности.

Подтверждена диагностическая ценность пробы с реактивной гиперемией в III триместре беременности как дополнительного метода оценки состояния эндотелия сосудистой стенки, что позволило своевременно корректировать тактику оказания медицинской помощи беременной женщине.

Впервые определены статистически значимые изменения размеров боковых желудочков при проведении нейросонографии у новорожденных от матерей с различными формами фетоплацентарной недостаточности,

свидетельствующие о гипоксически-ишемических поражениях головного мозга.

Установлены ультразвуковые критерии нарушений церебрального кровотока у новорожденных от матерей с различными формами фетоплацентарной недостаточности, выражающиеся в изменении индексов резистентности, пульсационных индексов и систоло/диастолического соотношения, что коррелирует с тяжестью фетоплацентарной недостаточности.

Разработан метод прогнозирования риска развития внутричерепных нетравматических кровоизлияний и других нарушений церебрального статуса у новорожденных.

Таким образом, полученные соискателем новые данные позволили аргументированно сформулировать научные положения, вынесенные на защиту.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленный в диссертации дизайн исследования, корректное формирование клинических групп, применение современных диагностических методик и использование актуальных статистических пакетов обеспечили высокую степень объективности и достоверности полученных результатов. Это позволило автору обосновать выводы и сформулировать практические рекомендации, имеющие значимость для клинической медицины.

Работа отличается гармоничным сочетанием фундаментальных и прикладных аспектов, направленных на решение поставленных целей и задач, и выполнена на основе достаточного объема клинического материала. Научные положения и практические рекомендации основаны на анализе клинических, инструментальных, лабораторных данных, полученных при обследовании 150 беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, 150 беременных без угрозы ее возникновения. Проведены нейросонография и исследование кровотока 300 новорожденным.

Выбранная методология и дизайн исследования, использование воспроизводимых и валидных диагностических подходов обеспечили репрезентативность выборки и надежность полученных данных.

Существенно расширяет представление о патологическом процессе макро- и микроскопическое исследование плаценты.

Диагностическая точность разработанных методов была подтверждена с применением современных статистических инструментов медицинского анализа, что усиливает научную и практическую ценность диссертационной работы.

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 работа расширила представление о перинатальной ультразвуковой диагностике. Это обеспечит в дальнейшем ее концептуальное развитие, что приведет к раннему выявлению плацентарных нарушений у беременных и, как следствие, к раннему их диагностированию и предотвращению церебральных нарушений у новорожденных.

Подтверждением научной значимости и новизны результатов исследования служат полученные автором 2 евразийских патента на изобретения: «Способ оценки риска перинатальных повреждений полушарий головного мозга у новорожденного» № 042849, опубликованный 29.03.2023; «Способ ультразвуковой диагностики плацентарных нарушений в I триместре беременности» № 043610, опубликованный 06.06.2023.

Практическая значимость заключается в разработке ряда новых диагностических критериев и методов, которые могут применяться в здравоохранении, в частности, в службе охраны материнства и детства, для оценки нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных.

Разработаны новые метод оценки риска развития плацентарных нарушений, риска развития внутричерепных нетравматических кровоизлияний и других нарушений церебрального статуса у новорожденных. Полученные результаты отражены в инструкциях по применению: «Метод оценки риска развития плацентарных нарушений: инструкция по применению» № 041-0522 от 23.12.2022; «Метод оценки риска развития внутричерепных нетравматических кровоизлияний и других нарушений церебрального статуса у новорожденных» № 042-0522 от 23.12.2022.

Использование разработанных по результатам диссертационного исследования инструкций по применению позволят в I триместре беременности выявить женщин из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и применить предложенный алгоритм обследования и профилактики развития истинной фетоплацентарной недостаточности, а при рождении детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью – на ранних этапах выявить нарушения церебральной гемодинамики у новорожденных и своевременно назначить корригирующую терапию. Это даст возможность достигнуть ранней компенсации и предотвратить возникновение тяжелых неврологических нарушений, снизить

смертность и инвалидизацию детей. Последнее определяет существенную социальную значимость полученных результатов.

Следует отметить также, что диссертантом разработаны 8 рационализаторских предложений по оценке плацентарного кровотока и особенностей гемодинамики у новорожденных при различной патологии, что существенно расширяет возможности ультразвуковой диагностики в оценке плаценты, головного мозга и мозговых сосудов рожденного ребенка.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 89 научных работ, в том числе 9 статей в научных изданиях Республики Беларусь и 2 статьи в научных иностранных изданиях, включенных в перечень ВАК, объемом 9 авторских печатных листов, 73 публикациях в сборниках материалов конференций и тезисов докладов конференций. Без соавторов опубликовано 10 научных статей в научных изданиях, включенных в перечень ВАК.

Издана монография в соавторстве общим объемом более 10 авторских печатных листов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Получены 2 евразийских патента на изобретение.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Рукопись диссертационной работы А.С. Александровича «Ультразвуковая диагностика нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных» оформлена в соответствии с пунктами 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий» (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) и «Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации» (постановление Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 28.02.2024 № 3 в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 г. № 5).

Текст диссертации изложен на 227 страницах, состоит из перечня сокращений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы и пяти глав, включающих материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, список использованных источников, 31 таблицу и 44 рисунка. Библиографический список включает 172 литературных источника: 139 русскоязычных, 33 иностранных; список публикаций соискателя включает 89 публикаций: 1 монографию, 84 научные работы, 2 инструкции по применению и 2 патента.

Каждая глава завершается краткими выводами, обобщающими изложенный материал.

В главе 1 изложены современные представления о состоянии проблемы диагностики фетоплацентарной недостаточности и нарушений мозгового кровотока новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью.

В главе «Материалы и методы исследования» дана четкая характеристика групп обследованных пациентов, обозначен предмет исследования, критерии оценки результатов, подробно описаны методики проведения диагностических исследований, сопровождаемые наглядными иллюстрациями, описана методология обработки полученных результатов, приведены используемые методы статистической обработки.

В главах 3-6 подробно описываются этапы получения результатов исследования с графическими иллюстрациями показателей информативности, с фотографиями микропрепаратов, полученных в результате морфологического исследования изучаемых объектов, с клиническими примерами по разработанным способам диагностики согласно определенных для научной работы задач исследования. В конце каждой главы приводятся выводы, включающие анализ полученных результатов.

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

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы, отражает основные положения, выносимые на защиту и полученные результаты, его разделы «Общая характеристика» и «Заключение» полностью соответствуют одноименным разделам диссертации. Диссертация изложена грамотным литературным языком, в достаточном объеме иллюстрирована необходимыми рисунками и таблицами.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

А.С. Александрович является высококвалифицированным специалистом, в совершенстве владеет всеми методами лучевой диагностики.

Представленное для экспертизы диссертационное исследование реализовано с проведением достаточного объема исследований. Автором самостоятельно выполнен основной объём научных исследований, требующих высокого уровня научной и профессиональной подготовки.

Соискателем самостоятельно обоснована актуальность темы диссертационной работы, обработана медицинская документация, проведен статистический анализ и обобщение полученных данных, совместно с научным консультантом сформулированы основные научные результаты и практические рекомендации по использованию результатов исследования, издана монография и подготовлены публикации в изданиях, включенных в перечень ВАК, разработаны и утверждены Министерством здравоохранения

Республики Беларусь 2 инструкции по применению, получены 2 евразийских патента на изобретение.

Полученные новые научные данные используются в практической работе учреждений здравоохранения Республики Беларусь, внедрены в учебный процесс кафедры лучевой диагностики УО «ГрГМУ», которой успешно заведует диссертант, и кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКиП УО «ГомГМУ».

Уровень методического планирования и выполнения диссертационной работы и автореферата, достижение поставленной в исследовании цели посредством реализации всех заявленных задач, а также научная и клиническая квалификация автора позволяет говорить о том, что научная квалификация Александровича А.С. в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени доктора медицинских наук.

Замечаний в процессе изучения диссертационной работы не возникло.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возник вопрос: возможно ли расширить контингент обследуемых новорожденных и применять полученные данные по обследованию головного мозга у детей, родившихся от матерей с другими патологиями, а не только с фетоплацентарной недостаточностью?

### **Заключение**

Диссертация Александровича Александра Сулеймановича «Ультразвуковая диагностика нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод и гемодинамики головного мозга новорожденных» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая свидетельствует о существенном личном вкладе автора в науку, посвящена решению крупной научной проблемы в перинатальной медицине, направленной на повышение эффективности прогнозирования плацентарных нарушений у беременных и перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных, путем разработки критериев оценки состояния эндотелия сосудов, ответственных за маточно-плацентарное кровоснабжение, и критериев дополнительного исследования мозговой гемодинамики у новорожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

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), предъявляемых к докторским диссертациям.

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

– определение напряжения сдвига на эндотелии у беременных в I и II триместрах, которое характеризуется высокой чувствительностью (97%) и позволяет с высокой точностью диагностировать эндотелиальную дисфункцию на доклиническом этапе;

– разработку критериев оценки состояния эндотелия сосудов, ответственных за маточно-плацентарное кровоснабжение, и выявление чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у беременных из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности (до 12 недель беременности - 0,154, в сроке 12-16 недель беременности - 0,030, в сроке 16-22 недели беременности – 0,128, что статистически значимо ниже, чем у пациенток контрольных групп I и II триместров беременности – 0,236 и 0,219 соответственно ( $p < 0,05$ )), доказательство надежности и информативности ультразвукового исследования сдвига эндотелия на плечевой артерии в I триместре беременности для оценки состояния сосудов и диагностики первичной плацентарной недостаточности;

– разработку нового алгоритма ультразвуковой диагностики, позволяющего прогнозировать возникновение плацентарной недостаточности на доклиническом этапе и формировать группы риска для раннего выявления маркеров фетоплацентарной недостаточности;

– создание критериев показателя чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у беременных в III триместре беременности с различными формами плацентарной недостаточности (в подгруппе с субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности - 2,017 и статистически значимо отличался от аналогичного показателя в группе с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности и в подгруппе «Контроль» – 0,383 и 0,222 соответственно);

– доказательство надежности пробы с реактивной гиперемией в III триместре беременности как метода определения состояния эндотелия сосудистой стенки на доклинической стадии плацентарной недостаточности с чувствительностью 97% и специфичностью 98%;

– определение статистически значимого ( $p < 0,05$ ) увеличения размеров передних рогов, тел и задних рогов боковых желудочков у новорожденных от матерей с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (1,06/1,25; 1,81/2,10; 12,94/8,26 мм соответственно) и субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (5,52/5,71; 5,90/6,06; 19,15/20,45 мм соответственно) в сравнении с контрольной группой (0,37/0,22; 0,38/0,59; 0,46/2,05 мм соответственно) для диагностики гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у детей;

– установление ультразвуковых критериев нарушений церебрального кровотока у новорожденных от матерей с различными формами плацентарной недостаточности и доказательство их корреляции с

тяжестью заболевания, показатели индексов  $R_i$ ,  $P_i$  и  $S/D$  в средних мозговых артериях у новорожденных от матерей с компенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (0,73/0,71; 1,27/1,21; 3,68/3,51 соответственно) и субкомпенсированной формой фетоплацентарной недостаточности (0,76/0,75; 1,34/1,28; 3,69/3,58 соответственно), которые имели статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичными индексами у контрольной группы (0,64/0,66; 1,10/1,10; 3,14/3,01 соответственно);

– разработку метода оценки риска развития внутричерепных нетравматических кровоизлияний и других нарушений церебрального статуса у новорожденных.

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

Е.А. Улезко

04.12.25

Согласен Е.А. Улезко  
Удостоверяю  
специалист по кадрам



В.С. Андриенков