

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, члена-кореспондента НАМН

України, професора Вдовиченко Юрія Петровича

на дисертаційну роботу Грибанова Андрія Володимировича

«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ»,

подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність теми дисертації. За даними ВООЗ, цукровий діабет входить до п'ятірки найбільш поширених неінфекційних хронічних захворювань в світі та характеризується невпинною тенденцією до збільшення розповсюдженості. Відповідно до літературних даних, кожні 12 – 15 років кількість пацієнтів із цукровим діабетом подвоюється. Щорічний приріст кількості хворих на цукровий діабет в Україні становить близько 5-10%. Все це позначилось також на зростанні числа вагітних жінок із цукровим діабетом, які звертаються за допомогою. Так, за результатами проведеного в 2021 році аналізу, встановлено, що в Україні поширеність цукрового діабету 1-го типу серед вагітних зростає в 4,5 рази протягом останніх 10 років (з 0,17% до 0,77% відповідно).

Разом з тим, цукровий діабет залишається найбільш значущою екстрагенітальною патологією; це означає, що жодне інше хронічне захворювання не має настільки частого та вираженого впливу на перебіг вагітності та стан плода. Відповідно, перинатальна захворюваність та смертність при цукровому діабеті вища, ніж при інших, навіть найважчих захворюваннях – серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, хронічному гепатиті, гломерулонефриті та ін.

Слід зазначити, що одне з ключових місць серед численних ускладнень цукрового діабету 1-го типу при вагітності займає прееклампсія, розповсюдженість якої, за різними даними, в 2-7 разів перевищує

загальнопопуляційний рівень. Оскільки в основі розвитку цукрового діабету 1-го типу та прееклампсії лежать надзвичайно схожі патофізіологічні механізми, обидва стани характеризуються взаємним обтяжливими впливом та модифікують перебіг один одного. Так, поєднана прееклампсія при цукровому діабеті 1-го типу зумовлює лабільний перебіг основного захворювання, збільшуючи материнські ризики. З іншого боку, наявність вихідних діабетичних васкулярних уражень у вагітної сприяє розвитку ранніх та тяжких форм прееклампсії, що, безумовно, залишає свій негативний відбиток на термінах та методах розродження, погіршуючи прогноз для новонародженого.

Звичайно, що в подібних умовах постає питання можливості прогнозування та профілактики прееклампсії при цукровому діабеті 1-го типу, що б могло позитивно позначитись на характері перинатальних наслідків. Разом з тим, проблема прогнозування прееклампсії у вагітних з діабетом є складною та недостатньо вивченою. Більшість запропонованих на сьогодні біофізичних та біохімічних маркерів прееклампсії мають обмежене використання при цукровому діабеті 1-го типу, оскільки зазнають неспецифічних змін в зазначеній когорті пацієнток. Крім того, досі не доведена ефективність запропонованого багатьма професійними асоціаціями світу підходу до профілактики прееклампсії у хворих на цукровий діабет (а саме, призначення аспірину з кінця I-го триместру вагітності), оскільки досі не були проведені контрольовані рандомізовані дослідження з оцінки його ефективності саме в зазначеній групі осіб.

В представленій дисертаційній роботі автор дослідив проблему раннього прогнозування та запропонував інноваційні підходи до ефективної профілактики прееклампсії у пацієнток з цукровим діабетом 1-го типу. Зважаючи на вищевикладене, актуальність представленої роботи не викликає сумнівів.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-

дослідних робіт Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної НДР «Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів при акушерських і перинатальних ускладненнях та їх прогнозування у жінок з цукровим діабетом» (№ держ. реєстрації 01.12.U002125). Автор дисертаційної роботи був співвиконавцем вищевказаної теми з 2012 року. Набір матеріалу проводився на базі відділення акушерської ендокринології та патології розвитку плода ДУ «ІПАГ імені акад. О. М. Лук'янової НАМНУ».

Метою дослідження було зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу шляхом прогнозування ризику розвитку прееклампсії на основі вивчення поліморфізму генів та розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію судинних порушень.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. В представленій дисертаційній роботі вперше вивчено можливість застосування поліморфних варіантів генів *MGP*, *eNOS*, *PON1*, *ACE* та *AT2R1*, а також пов'язаних з ними значущих ген-генних та ген-факторних взаємодій у прогнозуванні ризику розвитку та особливостей перебігу прееклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу.

Вивчення генетичного фактору дозволило розширити сучасні уявлення про патогенез прееклампсії при цукровому діабеті 1-го типу. Зокрема, залученість гену матриксного Gla-протеїну (*MGP*) до складу моделей прогнозування, а також доведений його вплив на показники центральної гемодинаміки матері (зокрема, алель-дозозалежний вплив поліморфізму Thr83Ala на обмежене зростання об'єму циркулюючої крові) дозволило припустити, що в розвитку прееклампсії при цукровому діабеті 1-го типу особливу роль можуть відігравати порушення кальцієвого гомеостазу в судинній стінці із закономірними змінами її еластичних властивостей, зменшенням об'єму судинного русла та недостатнім приростом ОЦК. Крім того, визначено, що поліморфні варіанти генів *MGP* та *ACE* сприяють

формуванню вже в I-ому триместрі вагітності вкрай несприятливого гіпокінетичного варіанту материнської центральної гемодинаміки (із обмеженим зростанням показника ОЦК та вираженим зниженням функціональних показників роботи міокарду – ударного об'єму та ударного індексу), який в подальшому реалізується у розвиток ПЕ.

Аналіз генетичного фактору дозволив встановити взаємозв'язок між окремими клінічними проявами преєклампсії при цукровому діабеті 1-го типу. Було визначено, що причиною суттєвої поширеності плацента-асоційованих ускладнень (дистресу плода, плацентарної дисфункції та фетопатії за мікросомальним типом) у вагітних з преєклампсією при цукровому діабеті 1-го типу є одночасний системний несприятливий вплив поліморфних варіантів генів *ACE* та *MGP* на різні ланки серцево-судинної системи матері, у тому числі на матково-плацентарно-плодовий кровообіг.

В роботі вперше застосовано фармакогенетичний підхід у вивченні особливостей контролю артеріального тиску та ефективності антигіпертензивної терапії у пацієток із поєднаною преєклампсією на тлі цукрового діабету 1-го типу.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження. Для практичної ланки охорони здоров'я дисертантом розроблено рекомендації щодо прогнозування та профілактики преєклампсії у жінок з цукровим діабетом 1-го типу.

Для цього автором запропонований комплексний підхід, який передбачає вжиття поетапних заходів: на першому етапі рекомендується використання алгоритму сукупного застосування інформативних клініко-лабораторних та генетичних маркерів для раннього прогнозування розвитку преєклампсії, особливостей її перебігу та ефективності лікування для визначення групи пацієток підвищеного ризику; на другому - застосування комплексу диференційованої превентивної терапії, направленої на корекцію

судинних порушень, запобігання формуванню первинної плацентарної дисфункції та розвитку плацента-асоційованих синдромів (зокрема, прееклампсії) відповідно до встановленого на першому етапі індивідуального прогнозованого ризику пацієнтки; на третьому - використання новітнього підходу для призначення антигіпертензивної терапії з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів у пацієнтки.

Практична значущість положень дисертаційної роботи підтверджується успішним впровадженням її результатів в щоденну практику сучасних родопомічних закладів.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукова робота виконана на достатньому за обсягом клінічному матеріалі з використанням відповідних поставленим завданням клініко-лабораторних, функціональних, молекулярно-генетичних та статистичних методів дослідження. Обрана чисельність груп та проведений математичний аналіз у повній мірі забезпечують вірогідність отриманих результатів. Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно витікають з результатів проведених досліджень, відповідають поставленим меті та завданням дисертаційної роботи. Положення дослідження А. В. Грибанова знайшли відображення в 10 наукових працях, серед яких – 5 статей у спеціалізованих наукових виданнях України та 5 публікацій в іноземних фахових журналах. Основні положення дисертації і результати проведених досліджень доповідались на численних науково-практичних форумах як в Україні, так і за кордоном. Публікації та автореферат повною мірою відповідають основним положенням дисертації.

Структура та обсяг наукової роботи. Дисертаційна робота побудована за традиційним способом та має наступні складові: анотації, викладені українською та англійською мовами; вступ; огляд літератури; опис використаних матеріалів та методів дослідження; 4 розділи власних

досліджень; аналіз та узагальнення результатів дослідження; висновки; практичні рекомендації; перелік використаних джерел та додатки. Рукопис дисертації міститься на 198 сторінках друкованого тексту. Список використаних літературних джерел налічує 273 посилання. Робота ілюстрована 76 таблицями та 16 рисунками. Усі розділи викладено із дотриманням сучасних вимог до наукового стилю. Ілюстративний матеріал належно оформлений, інформативний та не викликає зауважень.

У **вступі** дисертації переконливо відображено актуальність проблеми, чітко визначено мету та задачі дослідження, охарактеризовано наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, а також відомості щодо апробації одержаних результатів та публікацій матеріалів дисертації.

Розділ I. Огляд літератури. Розділ складається з 5 підрозділів. В першому підрозділі висвітлюється клінічна значущість прееклампсії як одного з найпоширеніших ускладнень цукрового діабету 1-го типу, а також аналізуються фактори, що асоціюються з її розвитком. В підрозділі 1.2 автор викладає сучасні погляди на патогенез прееклампсії в нерозривному зв'язку із його особливостями у пацієток з цукровим діабетом 1-го типу. В підрозділі 1.3 дисертант підкреслює обмеженість наявних на сьогодні стратегій профілактики прееклампсії в когорті пацієток із цукровим діабетом, а також неможливість застосування більшості біофізичних та біохімічних маркерів через інтерферуючий вплив діабету та їх неспецифічні зміни у таких пацієток, в зв'язку з чим робиться припущення про доцільність застосування генетичних факторів через низку переваг. В наступному підрозділі автор переходить до аналізу еволюції уявлень про роль генетичного фактору у виникненні прееклампсії. В завершальному підрозділі 1.5 наводиться обґрунтування вибору панелі генів для вивчення в дослідженні.

Другий розділ дисертації присвячено матеріалам та методам дослідження. В підрозділі 2.1 автором чітко викладені дизайн дослідження, критерії включення/виключення, характеристика обраних груп та послідовно охарактеризовані етапи обстеження пацієток, які повністю відповідають меті та поставленим задачам. Надається ретельний опис застосованих в дослідженні клініко-лабораторних, інструментальних, молекулярно-генетичних методів. Окрема увага приділена методам статистичної обробки даних. В підрозділі 2.2 представлена клініко-статистична характеристика пацієток обстежених груп. За результатами клініко-статистичного аналізу встановлено, що клінічно вкрай несприятливими предикторами розвитку преєклампсії, є наявність діабетичних васкулярних уражень; тривалий стаж захворювання (≥ 11 років), а також лабільний перебіг діабету (при мінімальній добовій глікемії $>7,0$ ммоль/л та/або максимальній $>9,0$ ммоль/л чи рівні глікозильованого гемоглобіну $>11,0\%$). Автор підкреслює, що за наявності зазначених чинників у пацієтки ризик розвитку ПЕ перевищує 70%. Дисертантом встановлені особливості перебігу цукрового діабету та преєклампсії у разі їх поєднання. Крім того, охарактеризовані ускладнення вагітності та дизадаптаційні синдроми періоду новонародженості, які супроводжують розвиток преєклампсії при цукровому діабеті 1-го типу.

Третій розділ присвячено вивченню центральної материнської гемодинаміки; при цьому автором достовірно визначено, що у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу та преєклампсією вже з ранніх термінів гестації формується особливий гіпокінетичний варіант центральної гемодинаміки матері, що підтверджується обмеженим нарощуванням об'єму циркулюючої крові, підвищенням загального периферичного судинного опору та зниженими показниками функціональної активності міокарду (ударного об'єму, ударного індексу, хвилинного об'єму кровотоку, серцевого індексу). При цьому автор наголошує на тому, що найбільш виражені відхилення

зазначених параметрів реєструвались у пацієток, у яких в подальшому розвинулась рання преєклампсія.

Стан фето-плацентарного комплексу у пацієток із преєклампсією при цукровому діабеті 1-го типу вивчено в **четвертому розділі** дисертації. Автором викладено послідовність змін доплерометричних показників в артеріальному та венозному руслі плода у разі приєднання преєклампсії, а також проаналізовані етапи формування процесу централізації кровотоку плода в зазначеній когорті вагітних жінок. При цьому визначені перелік несприятливих ознак, які свідчать про необхідність негайного завершення вагітності в інтересах плоду.

П'ятий розділ дисертації присвячено вивченню поліморфізму генів, ген-генних та ген-факторних взаємодій у визначенні ризику розвитку преєклампсії та особливостей її перебігу у жінок з цукровим діабетом 1-го типу. При цьому дисертантом встановлені моделі прогнозування преєклампсії в різних категоріях пацієток із цукровим діабетом 1-го типу; визначено клініко-генетичні маркери, які визначають тяжкість та дебют захворювання; вивчено вплив окремих поліморфних варіантів генів (*ACE*, *MGP*) на параметри центральної гемодинаміки матері та матково-плацентарно-плодового кровотоку. Особливістю представленої роботи є вперше проведене у вітчизняній перинатологічній практиці фармакогенетичне дослідження, яке встановило що D-алель за геном *ACE*, Ala-алель за геном *MGP* (Thr83Ala), T-алель за геном *PON1* створюють несприятливий фармакотерапевтичний профіль та знижують ефективність антигіпертензивної терапії. Для всіх зазначених генів із зростанням числа несприятливих алелів в генотипі вагітної спостерігався алель-дозозалежний ефект із більш раннім виникненням показань для призначення антигіпертензивної терапії препаратами 1-ої та 2-ої лінії, значно довшим періодом нормалізації показника АТ на фоні прийому цих препаратів. Крім того, встановлено неефективність застосування блокаторів кальцієвих

каналів в якості препаратів 2-ої лінії у пацієнток-носіїв DD-генотипу за геном *ACE*.

У шостому розділі власних досліджень здобувач представляє розроблений комплекс прогностичних та лікувально-профілактичних заходів для вагітних із цукровим діабетом 1-го типу, спрямованих на прогнозування, попередження та лікування преєклампсії. На основі отриманих даних автором вдалося розробити високоточний алгоритм прогнозування преєклампсії на основі сучасних інформаційних технологій та отриманих в дослідженні значущих клінічних та генетичних факторів. Крім того, запропонована диференційована медикаментозна терапія, спрямована на нормалізацію судинної регуляції та порушень в материнсько-плодовому комплексі, яка передбачала наступні компоненти: раціональну інсулінотерапію, препарати мембранстабілізуючої ендотелійпротекторної дії (глутаргін або молсидомін), омега-3 поліненасичені жирні кислоти (епадол), вітаміни Д та К, кверцетин, а також застосування гіпотензивних засобів (з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів вагітної). Зазначений комплекс профілактичних заходів продемонстрував високу ефективність (зокрема, частота виникнення преєклампсії знизилась на 27%), що дозволило автору рекомендувати його для широкого використання в родопомічних закладах.

Розділ узагальнення результатів та їх обговорення. В зазначеному розділі на основі проведених пошукачем клінічних досліджень були підведені підсумки науково-дослідної роботи, проведено ретельний аналіз власних даних в порівняльному аспекті даних сучасних літературних джерел.

Виходячи з аналізу основної частини дисертації, можна дійти висновку, що мета дисертаційної роботи у ході виконання дослідження досягнута, а дисертація А. В. Грибанова є завершеною науковою роботою.

Висновки та практичні рекомендації дисертації в повному обсязі відображають її зміст, відповідають поставленій меті та завданням. Список використаної літератури оформлений у відповідності до бібліографічних вимог.

Дисертація є завершеним дослідженням. Ознайомлення із текстом автореферату дисертації дає підстави стверджувати, що за структурою та змістом він повністю відповідає основному тексту дисертаційної роботи.

Автором опубліковано 10 публікацій у вітчизняних та закордонних фахових виданнях, які поетапно висвітлюють всі основні положення дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення. Суттєвих зауважень щодо змісту та форми роботи немає. У роботі зустрічаються окремі стилістично невдалі вирази; крім того, робота дещо перевантажена кількістю таблиць. Разом з тим, вказані недоліки не порушують цілісність сприйняття роботи та не применшують її значення.

У порядку дискусії вважаю за необхідне поставити кілька питань:

1) Як на Вашу думку, реалізує свій вплив поліморфізм гену матричного Gla-протеїну на розвиток преекламписії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу?

2) Як Ви обґрунтуєте зміну порогового рівня артеріального тиску, при якому треба розпочинати антигіпертензивну терапію у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу, а також вибір груп препаратів 1-ої та 2-ої лінії для корекції гіпертензивного синдрому?

Висновок про відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук.

За актуальністю теми, обсягом виконаних досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтуванням та об'єктивністю висновків, науковою

новизною, теоретичним та практичним значенням рекомендацій, представлена дисертація Грибанова Андрія Володимировича «Оптимізація діагностики та лікування прееклампсії у жінок з цукровим діабетом 1-го типу» повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та № 607 від 15.07.2020) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук,

член-кореспондент НАМН України,

професор кафедри акушерства, гінекології

та перинатології Національного

здоров'я України імені П. Л.



Ю. П. ВДОВИЧЕНКО

Гідше Всет...

*Генеральний секретар
професор*

Григорук