

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Грибанова Андрія Володимировича «Оптимізація діагностики та лікування прееклампсії у жінок з цукровим діабетом 1-го типу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

Актуальність роботи. Протягом останніх десятиріч спостерігається неухильна тенденція до зростання числа вагітних із різними формами цукрового діабету. Так, якщо до моменту винаходу інсуліну в 1922 р. в світовій літературі було знайдено відомості лише про 103 випадки вагітності у жінок, хворих на цукровий діабет, то в останній доповіді Міжнародної федерації діабету (IDF) зазначалось, що в 2019 році кожна шоста вагітність в світі характеризувалась тими чи іншими порушеннями вуглеводного обміну, а 15,8% (20,4 млн) немовлят народжувались в умовах гіперглікемії, що супроводжувала період гестації.

Невпинне зростання розповсюженості різних форм цукрового діабету серед вагітних можна було б пояснити кількома факторами: по-перше, за останні десятиріччя зазначене захворювання характеризувалося тенденцією до «омолодження» контингенту хворих, яке поряд із досягненнями сучасної медицини призвело до того, що все більша кількість пацієнтів досягає репродуктивного віку; по-друге, характерне для сьогодення збільшення віку настання першої вагітності та пологів характеризується високою розповсюдженістю екстрагенітальних захворювань (у тому числі цукрового діабету) серед вагітних жінок; по-третє, все більше розширюються показання до збереження вагітності при цукровому діабеті; зрештою, сучасний спосіб життя, що характеризується несприятливими екологічними умовами проживання, тривалим психоемоційним стресом, особливостями харчування та низьким рівнем фізичної активності, формуванням метаболічного синдрому та гіпертензивних розладів, призводить до зростання розповсюженості гестаційного цукрового діабету та цукрового діабету 2-го типу під час вагітності. Всі ці наведені факти дозволяють спрогнозувати у найближчі роки подальшу інтенсифікацію тенденції до зростання числа вагітних жінок із різними формами діабету.

Широке впровадження інсулінотерапії в акушерську практику дозволило суттєво знизити рівень материнських втрат (з 50% до 0,5%), але не мало такого вирішального впливу на характер перинатальних наслідків у пацієнток з цукровим діабетом 1-го типу. Якщо в доінсулінову еру рівень перинатальної смертності у пацієнток з цукровим діабетом 1-го типу складав 70%, то навіть на сучасному етапі розвитку науки та технологій даний показник може сягати 30% при тяжких декомпенсованих формах захворювання.

Одним з провідних ускладнень вагітності при цукровому діабеті 1-го типу є преєклампсія. Незважаючи на запропоновані численні способи прогнозування, а також розроблені заходи з її профілактики, перинатальні наслідки при даному захворюванні все ще залишаються субоптимальними, засвідчуючи недостатню ефективність наявних підходів. Сформульовані на сьогодні клінічні предиктори розвитку преєклампсії (такі як стаж захворювання, індекс маси тіла, наявність вихідних діабетичних васкулярних уражень та ін..) мають цілу низку недоліків: по-перше, вони не повною мірою характеризують індивідуальний прогноз пацієнтки щодо особливостей розвитку преєклампсії (її ступеню тяжкості та термінів розвитку); по-друге, вони випускають з уваги пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу, у яких відсутні вищезазначені клінічні предиктори. Застосування біохімічних маркерів для прогнозування преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу є також проблематичним, оскільки дане захворювання виступає в якості потужного інтерферуючого фактору, суттєво впливаючи на чутливість та специфічність зазначених маркерів.

Тому, висвітлене в дослідженні А. В. Грибанова питання застосування генетичних маркерів для прогнозування індивідуального ризику розвитку преєклампсії та подальшого застосування диференційованого підходу до її профілактики та лікування у пацієнток із цукровим діабетом 1-ого типу з метою зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень лише додає актуальності та інноваційності представленої дисертаційній роботі.

Обраний здобувачем напрямок наукових досліджень є фрагментом є фрагментом теми науково-дослідної роботи ДУ «ІПАГ імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» «Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів при акушерських і перинатальних ускладненнях та їх прогнозування у жінок з цукровим діабетом» (№ державної реєстрації 01.12.U002125).

Обґрунтованість наукових положень дисертації, достовірність та новизна.

При виконанні дисертаційної роботи автор використовував окрім традиційних клініко-лабораторних та інструментальних методів, також і новітні молекулярно-генетичні методики, які є сучасними, інформативними та адекватними меті та завданням дослідження.

Наукові положення, висновки та рекомендації дисертаційної роботи є достовірними, обґрунтованими та базуються на підставі проведеного клініко-статистичного аналізу, функціональних та лабораторних методів дослідження. Такий високий ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків в дисертації досягнуто завдяки достатньому клінічному матеріалу (до участі в дослідженні залучено 136 вагітних із цукровим діабетом 1-го типу) та застосуванню сучасних методів його статистичної обробки (бінарної логістичної регресії; MDR - багатофакторного зменшення розмірності; ROC-аналізу) відповідно до чинних міжнародних рекомендацій. В дисертаційній роботі до уваги приймалися та обговорювались виключно статистично достовірні результати.

Новизна дослідження.

Розглядаючи основні аспекти наукової новизни представленої дисертаційної роботи, зазначимо, що автору вдалося виконати поставлені завдання по дослідженню взаємозв'язку самої преєклампсії, окремих її клінічних проявів та особливостей перебігу при цукровому діабеті 1-го типу з поліморфними варіантами генів, значущими ген-генними та ген-факторними взаємодіями.

На основі проведеного комплексного дослідження встановлено можливість застосування поліморфних варіантів генів *MGP*, *eNOS*, *PON1*, *ACE* та *AT2R1* для прогнозування розвитку та особливостей перебігу (ступеню тяжкості та дебюту) преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу.

Вперше встановлено нові ланки патогенезу розвитку преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу з врахуванням поліморфних варіантів вищезазначених генів та показників центральної гемодинаміки материнського організму.

Використання інноваційних технологій при вивченні преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу дозволило розробити низку прогностично-діагностичних критеріїв її розвитку в різноманітних групах пацієнток (з наявною або відсутньою діабетичною васкулопатією та, зокрема, в залежності від вихідної діабетичної нефропатії).

В представленій роботі вперше було проведено фармакогенетичний аналіз, за результатами якого були встановлені несприятливі генетичні фактори, що асоціюються із недостатнім контролем артеріального тиску та низькою ефективністю антигіпертензивної терапії.

Зазначені інформаційні клінічні та генетичні критерії лягли в основу створення алгоритму їх сукупного застосування у прогнозуванні розвитку, особливостей перебігу та ефективності лікування преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу. Такий підхід дозволяє вже на етапі прегравідарної підготовки, або в ранні терміни гестації визначити осіб підвищеного ризику, які потребують застосування превентивних стратегій для покращення перинатального прогнозу.

Крім того, в роботі наведено наукове обґрунтування системи лікувально-профілактичних заходів, які направлені на корекцію судинних уражень в материнсько-плодовому комплексі, профілактику розвитку плацента-асоційованих станів та передбачають курси превентивного лікування (в залежності від індивідуального прогнозованого ризику виникнення преєклампсії), а також застосування новітнього підходу до проведення антигіпертензивної терапії (з урахуванням профілю носійства поліморфних варіантів генів пацієнтки).

Теоретичне значення результатів досліджень.

Отримані дисертантом дані є суттєвим внеском у вирішення проблеми прогнозування та профілактики преєклампсії при цукровому діабеті 1-го типу. Проведені автором сучасні дослідження розширюють сучасні уявлення та відкривають нові напрямки в розробці методів оцінки патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу.

Практичне значення.

Для практичної ланки охорони здоров'я автором запропоновано комплексний поетапний підхід: на першому етапі рекомендується застосування алгоритму раннього прогнозування розвитку преєклампсії, особливостей її перебігу та ефективності лікування для формування відповідних диспансерних груп пацієнток підвищеного ризику, які потребують подальшого використання превентивних та лікувальних заходів; на другому - застосування комплексу диференційованої превентивної терапії, направленої на корекцію судинних порушень, запобігання формуванню первинної плацентарної дисфункції та розвитку плацента-асоційованих синдромів (зокрема, преєклампсії) відповідно до встановленого індивідуального прогнозованого ризику пацієнтки; на третьому - використання новітнього підходу для призначення антигіпертензивної терапії

з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів у пацієнтки.

Слід зазначити, що компоненти превентивної диференційованої медикаментозної терапії знайшли в роботі своє наукове та патогенетичне обґрунтування та включали окрім раціональної інсулінотерапії препарати мембранстабілізуючої ендотелійпротекторної дії (глутаргін або молсидомін), омега-3 поліненасичені жирні кислоти (епадол), вітаміни Д та К, кверцетин, а також гіпотензивні засоби.

Структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 198 сторінках основного тексту, написана за загальноприйнятним методом та складається зі вступу; огляду літератури; характеристики матеріалів та методів дослідження; 4 розділів власних досліджень; аналізу та узагальнення результатів дослідження; висновків; практичних рекомендацій; списку використаної літератури, який включає 273 посилання, та 2 додатків. Робота ілюстрована 76 таблицями та 16 рисунками.

У «Вступі» дисертації відображено актуальність обраної автором проблеми, чітко окреслені мета та завдання роботи, охарактеризовано новизну та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, а також відомості про апробацію результатів дисертації.

У розділі «Огляд літератури» автором пропонується детальний аналітичний огляд сучасних наукових знань щодо тісних клінічних та етіопатогенетичних взаємозв'язків прееклампсії та цукрового діабету 1-го типу; висвітлюється питання обмеженого застосування існуючих прогностичних маркерів прееклампсії та профілактичних стратегій з її попередження у пацієток з цукровим діабетом 1-го типу; вивчається роль генетичного фактору у розвитку прееклампсії та аналізується можливість використання поліморфізму генів для раннього прогнозування. На завершення розділу автор обґрунтовує вибір панелі поліморфних варіантів генів, які вивчалися в представленому дослідженні.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант характеризує та обґрунтовує адекватність застосованих в роботі методів дослідження. Слід зазначити, що перелік застосованих методів було підібрано таким чином, що їх застосування в повній мірі забезпечило вивчення нових ланок патогенезу розвитку прееклампсії при цукровому діабеті 1-го типу. В роботі досконало представлені загально-клінічні та інструментальні методи дослідження; заслуговує на увагу широке використання молекулярно-генетичних методів дослідження. Проведено

аналіз та наведено детальний опис застосованих в роботі методів дослідження. Також автором приділено багато уваги методам статистично-математичної обробки результатів, що надало можливість отримати виключно статистично достовірні дані. Слід також зазначити, що обрані автором методи досліджень адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

Друга частина розділу присвячена клінічній характеристиці обстежених вагітних. Автором сформульовані клінічні предиктори несприятливого прогнозу щодо виникнення преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу: наявність діабетичних мікро- та макроангіопатій; давність діабету (≥ 11 років) та його лабільний перебіг; а також підвищений індекс маси тіла. Також автором визначені характерні особливості перебігу преєклампсії та цукрового діабету 1-го типу при поєднанні обох станів. Крім того, проаналізовано спектр ускладнень вагітності та патологічних станів немовлят в періоду новонародженості у вагітних з преєклампсією при цукровому діабеті 1-го типу. При цьому дисертант наголошує на зростанні частоти саме плацента-асоційованих ускладнень вагітності (передчасних пологів, плацентарної дисфункції та дистресу плода) у пацієнток з преєклампсією при цукровому діабеті 1-го типу, пов'язуючи їх з єдиним етіопатогенетичним фактором – первинними порушеннями плацентації.

Зміни показників центральної гемодинаміки матері вивчались автором в третьому розділі дисертації. При цьому пошукач доводить, що у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу та преєклампсією вже з ранніх термінів гестації реєструються ознаки зриву механізмів адаптації серцево-судинної системи матері у відповідь на розвиток вагітності та порушену функцію плаценти. За результатами аналізу встановлено, що у жінок з преєклампсією, а ще більшою мірою ранньою преєклампсією на тлі цукрового діабету 1-го типу вже з I-го триместру вагітності формується особливий гіпокінетичний варіант центральної гемодинаміки матері із обмеженим приростом об'єму циркулюючої крові, підвищеним загальним периферичним судинним опором та зниженими функціональними показниками роботи міокарду (ударного об'єму, ударного індексу, хвилинного об'єму кровотоку та серцевого індексу).

В четвертому розділі дисертантом визначено стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із преєклампсією при цукровому діабеті 1-го типу. При цьому детально та поетапно охарактеризовані зміни доплерометричних показників у разі нашарування преєклампсії, а саме: зниження діастолічного компоненту в аорті; його зростання в середній мозковій артерії та подальші

зміни в венозному руслі плода (зменшення швидкісних характеристик та поява патологічних типів кровотоку в пуповинній вені; зростання максимальної систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку у венозній протоці плода). На основі ретельного аналізу доплерометричних параметрів у пацієнток з критичними показниками кровотоку в пуповинній артерії автор дійшов обґрунтованого висновку, що поєднання порушень артеріальної та венозної гемодинаміки плода у пацієнток з преєклампсією та цукровим діабетом 1-го типу є прогностично вкрай несприятливим з точки зору перинатальних наслідків та потребує дострокового розродження.

П'ятий розділ дисертації є найбільшим за обсягом проведених досліджень та отриманих результатів та присвячений вивченню ролі 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. Дисертантом досліджено внесок клініко-лабораторних показників та генетичних поліморфізмів з урахуванням їх сукупного впливу у зростанні ризику розвитку преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу; встановлені особливості індивідуальних ризиків виникнення різних за тяжкістю форм перебігу преєклампсії залежно від клінічних та генетичних особливостей пацієнток; з'ясовані провідні клінічні та генетичні фактори у ризику розвитку ранньої та пізньої преєклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу; вивчено вплив генетичних поліморфізмів на окремі клінічні фактори (індекс маси тіла та стажу захворювання) у набутті ними прогностичних властивостей; оцінено гемодинамічні особливості матерів з ЦД1 та доплерометричні параметри їх фето-плацентарного комплексу залежно від генетичного поліморфізму та їх внесок у розвиток та особливості перебігу преєклампсії. Крім того, дисертантом вперше проведено фармакогенетичне дослідження, за результатами якого були виявлені «несприятливі» алелі, які асоціюються із недостатнім контролем гіпертензивного синдрому та низькою ефективністю застосованої за традиційними підходами антигіпертензивної терапії.

Найбільшим здобутком пошукача є практична складова його роботи, яка досить детально викладена в шостому розділі роботи. Окрім застосування високоточного алгоритму раннього прогнозування розвитку преєклампсії, особливостей її перебігу та ефективності лікування, автором пропонується застосовувати у пацієнток із цукровим діабетом 1-го типу відповідно до індивідуального прогнозованого ризику курсів диференційованої превентивної терапії, направленої на корекцію судинних порушень, запобігання формуванню первинної плацентарної дисфункції та розвитку плацента-асоційованих синдромів (зокрема, преєклампсії). Запропонований

дисертантом новітній підхід є персоніфікованим, патогенетично обґрунтованим та дозволяє охопити превентивними заходами значно ширше коло патофізіологічних механізмів, задіяних в розвитку прееклампсії при цукровому діабеті 1-го типу. Здобувач розробив принципи проведення антигіпертензивної терапії з урахуванням індивідуального профілю носійства поліморфних варіантів генів у пацієнок з цукровим діабетом 1-го типу. Зазначений комплекс профілактичних заходів в подальшому продемонстрував високий рівень ефективності та безпеки.

В розділі «Аналіз та узагальнення дослідження» автор наводить основні положення роботи, а також порівнює отримані результати з літературними даними, надаючи їм теоретичне обґрунтування.

Основний текст дисертації закінчується 14 висновками, які є конкретними, повністю відображають матеріали дисертаційної роботи та ґрунтуються на отриманих автором результатах. Практичні рекомендації викладено стисло та чітко. Ступінь обґрунтованості висновків та рекомендацій підтверджується достатнім обсягом досліджень, а також високим рівнем статистичної достовірності отриманих даних. Всі поставлені задачі вирішені, розроблені рекомендації дозволяють поліпшити рівень перинатальної допомоги вагітним із цукровим діабетом 1-го типу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

Матеріали дисертації викладено в 10 публікаціях, з них – 5 статей у спеціалізованих фахових виданнях України та 5 тез доповідей у міжнародних спеціалізованих виданнях.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи. Робота виконана на достатньому клінічному матеріалі. Використані автором клінічні, інструментальні та молекулярно-генетичні методи адекватні поставленим завданням. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації аргументовані, апробовані і логічно витікають із отриманих результатів дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату.

Принципових зауважень по роботі немає. Серед незначних недоліків слід відмітити наступні:

- робота дещо перевантажена кількістю таблиць;
- наявні поодинокі невдалі стилістичні вислови.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, можна зазначити, що виявлені зауваження не знижують цінності дослідження. В порядку дискусії й

уточнення окремих положень хотілося б одержати відповідь на наступні запитання:

1. Яким є, як на Вашу думку, патогенетичне обґрунтування включення до комплексу превентивної терапії у пацієнок з цукровим діабетом 1-го типу із високим прогнозованим ризиком виникнення пізньої прееклампсії вітамінів D та K?

2. Яким чином можна спрогнозувати ризик виникнення прееклампсії у вагітних з цукровим діабетом 1-го типу за відсутності клінічних предикторів (наприклад, васкулярних діабетичних ускладнень)?

Висновок

Дисертаційна робота Грибанова Андрія Володимировича «Оптимізація діагностики та лікування прееклампсії у жінок з цукровим діабетом 1-го типу», виконана в Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувачки відділенням акушерської ендокринології та патології розвитку плода Авраменко Тетяни Василівни є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нове вирішення важливої наукової задачі – зниження частоти материнських та перинатальних ускладнень у жінок з прееклампсією при цукровому діабеті 1-го типу.

Робота має важливе науково-практичне значення і відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (із змінами, внесеними згідно із Постановами Кабінету Міністрів №656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Завідуюча кафедрою
акушерства та гінекології №1
Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
д.мед.н., професор

І. Б. ВЕНЦКІВСЬКА

Підпис професора Венцківської Ірини Борисівни засвідчую

Вчений секретар

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕННИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
І. Б. Венцківська
22.09



Р. С. ПАЛИВОДА