

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, Венцківської Ірини Борисівни на дисертацію Савки Тараса Романовича на тему «Оптимізація тромбопрофілактики у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія

### 1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

При оцінці актуальності обраної дисертантом теми, варто зазначити, що вагітність є основним фактором, що сприяє збільшенню частоти тромбоемболічних ускладнень. Так, ризик тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у вагітних в 5 разів вищий, ніж у загальній популяції одного віку. Збільшення ризику ТЕУ під час вагітності обумовлено фізіологічним підвищенням згортання крові та венозним стазом, а також пошкодженням ендотелію судин за наявності ускладненого перебігу вагітності. Післяпологовий період є найнебезпечнішим з точки зору розвитку асоційованих з вагітністю та пологами тромбозів, ризик яких досягає в середньому 2% . При проведенні кесаревого розтину частота ВТЕ, за різними оцінками, сягає 18 випадків на 1000.

Наявність серцево-судинної патології є одним із постійних факторів ризику щодо розвитку ТЕУ. Так, ймовірність розвитку венозного тромбозу (ВТЕ) в популяції зростає втричі при наявності серцевої недостатності, і у понад 15% пацієнтів із серцевою недостатністю, при відсутності медикаментозної тромбопрофілактики, розвиваються ВТЕ.

Однією з провідних проблем при проведенні тромбопрофілактики є вторинні, побічні ефекти. Згідно до сучасних досліджень розвиток даних

ускладнень, в більшості випадків, є неминучим, однак такими що піддаються корекції. Частота розвитку побічних ефектів від проведення тромбопрофілактики у вагітних залишається дискутабельною і часто залежить від наявності коморбідних станів та соціально-економічних особливостей.

Останні міжнародні настанови розширюють покази до призначення антикоагулянтної профілактики, а в ряді випадків збільшують і її тривалість. Водночас, варто зауважити, що збільшення призначень медикаментозної тромбопрофілактики потребує впровадження ретельних методів контролю та розробку нових диференційних підходів, щодо її призначення та раннього виявлення розвитку побічних ефектів від даної терапії.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, темами, планами.**

Дисертаційна робота Савки Т.Р. виконана в рамках комплексної комплексної НДР “Вивчити акушерські та перинатальні наслідки антикоагулянтної профілактики венозного тромбоемболізму та розробити способи їх корекції у вагітних з екстрагенітальною патологією” (№ державної реєстрації 01.17.U004540) виконаної відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

## **3. Наукова новизна та теоретичне значення дослідження.**

Доповнено існуючі наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи, які тривало отримують антикоагулянтну тромбопрофілактику. Диференційовано проведено комплексна оцінка системи гемостазу, стану метаболізму кісткової тканини та венозного кровотоку у венах нижніх кінцівок в пацієнок з кардіальною патологією на тлі тривалої тромбопрофілактики.

Розширено існуючі наукові дані, щодо механізмів розвитку побічних ефектів антикоагулянтної тромбопрофілактики під час вагітності. Порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів та поступове зменшення їх кількості,

у пацієток із кардіальною патологією, свідчать про декомпенсацію пристосувальних механізмів первинного гемостазу, яка в подальшому реалізується шляхом розвитку акушерських ускладнень. Водночас виявлено суттєві зміни в показниках активності ендогенних антикоагулянтів, у порівнянні зі здоровими жінками. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями активності ендогенних антикоагулянтів та розвитком побічних ефектів залежно від типу проведеної антикоагулянтної тромбопрофілактики: зниження активності протеїнів С та S, при варфаринотерапії та зниження активності антитромбіну III при гепаринотерапії.

Отримано нові наукові дані щодо стану кісткової тканини у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи при тривалій антикоагулянтній тромбопрофілактиці: виявлено суттєве зниження рівня кальцитоніну, яке корелює із проявами остеопенічного синдрому. Досліджено механізми розвитку остеопенії, в даній категорії пацієток, який полягає у дисбалансі між процесами остесинтезу та остеорезорбції: зниження рівня остеокальцину на фоні зростання рівня С-кінцевого телопептида колагену I-го типу.

Розширено існуючі наукові дані щодо стану кровотоку в венах нижніх кінцівок у пацієток із кардіальною патологією: встановлено прогресування морфологічної ремодулювання вен з наступним зниженням динамічних показників кровотоку.

Вперше запропоновано нові діагностичні критерії ефективності проведеної перехідної антикоагулянтної терапії (bridging therapy), що дозволяє зменшити тривалість даної терапії та частоту побічних ефектів.

#### **4. Практичне значення одержаних результатів.**

Робота має не лише наукове, але й вагоме практичне значення. Вперше запропонована та впроваджена в клінічну практику медикаментозна корекція тромбопрофілактики у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи.

Проведені дисертантом дослідження дозволили обґрунтувати, розробити та впровадити методику профілактики та корекції побічних ефектів

при проведенні тривалої тромбoproфілактики антикоагулянтами під час вагітності.

## **5. Структура дисертації.**

Дисертаційна робота написана грамотною українською мовою, викладена на 182 сторінках друкованого тексту. Дисертація містить вступ, огляд літератури по проблемі дослідження, опис матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Робота містить посилання на 152 вітчизняних та іноземних джерел, її ілюстровано 28 таблицями та 35 малюнками.

У вступі дисертації висвітлюється актуальність і мета роботи, наукова новизна і практична значущість роботи, особистий внесок автора. Результати досліджень в повній мірі відображені в науковому друці і були доведені та обговорені на медичних форумах України.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років. В огляді літератури підкреслено, що на сучасному етапі існує низка невирішених питань етіології та патогенезу розвитку побічних ефектів від проведеної антикоагулянтної тромбoproфілактики. Поряд з цим, літературний огляд містить інформацію, яка складає суттєвий інтерес щодо проблеми порушень в циркуляторному, імунному, гемостатичному, ендотеліальному статусі вагітної, що прямо пов'язано із поставленими автором завданнями дослідження. Огляд написаний літературною мовою, легко читається і сприймається.

В другому розділі описані методи і об'єкт дослідження. Достатній клінічний матеріал та методологічно вірний розподіл хворих на групи дозволили автору вивчити особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, перинатальні наслідки вагітності у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи. Дисертант обґрунтовує

відповідність використаних методів дослідження. Методи дослідження підібрані таким чином, що їх застосування в повній мірі охоплює вивчення нових ланок етіопатогенезу розвитку побічних ефектів від впливу антикоагулянтів. Слід відмітити, що автором багато уваги приділено методам статистичної обробки результатів клініко-параклінічних досліджень, що в свою чергу дало можливість отримати цілком достовірні дані.

Шість розділів власних досліджень адекватно розкривають поставлені задачі і закінчуються стислими резюме.

Суттєвий об'єм третього розділу присвячений клінічній характеристиці обстежених вагітних шляхом аналізу анамнестичних, фізикальних даних, особливостей екстрагенітального та репродуктивного анамнезу, тромботичного анамнезу у групах обстежених пацієнтів. Результати опрацьовані з використанням сучасних адекватних статистичних методів, отримані результати достовірні.

У четвертому розділі автор проводить аналіз стану системи гемостазу. У розділі продемонстровано, що вагітні із ЗССС, які тривало отримують антикоагулянтну тромбопрофілактику мають порушення в адаптаційних механізмах первинного гемостазу, що проявляється в зниженні рівнів тромбоцитів та порушенні їх агрегаційного потенціалу. Виявлено достовірну різницю в показниках ендогенних антикоагулянтів в залежності від типу проведеної тромбопрофілактики.

П'ятий розділ присвячений вивченню показників метаболізму кісткової тканини. На основі проведених досліджень автором встановлено, що у вагітних із ЗССС які тривало отримують тромбопрофілактику спостерігається дисбаланс між процесами остеорехорбції та остеосинтезу, що реалізується клінічно остеопенічним синдромом.

Шостий розділ описує результати дуплексного обстеження вен нижніх кінцівок. Автором вивчено морфометричні, гемодинамічні параметри кровотоку у великій підшкірній та стегновій венах. Розділ містить багатий

фактичний матеріал власних досліджень, що поданий не лише у текстовому форматі, а й у вигляді таблиць та рисунків.

В останньому розділі викладений аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження, порівняння їх з результатами інших дослідників.

Завершують роботу 9 висновків та 2 практичні рекомендації, які в повній мірі відповідають поставленій меті та завданням роботи і логічно впливають з проведених досліджень.

#### **6. Ступінь обґрунтованості і достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Отримані результати ґрунтуються на обстеженні 140 вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи з помірними та високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень та 50 здорових вагітних жінок з низьким ризиком тромбозу. Достатня кількість обстежених пацієнтів дозволила провести достовірну оцінку отриманих результатів та водночас вказує на правильні методичні підходи при виконанні дослідження. Автором ґрунтовно описані клінічні, інструментальні методики, а також методи статистичного аналізу, що дає підстави вважати, що в дисертаційній роботі використані сучасні і високоінформативні методи досліджень. Групи обстежених пацієнтів сформовані методично правильно: 72 вагітних жінок із ЗССС, які отримували АКП (основна група) – застосовували комплексну коригуючу терапію; 68 вагітних із ЗССС отримували стандартну антикоагулянтну тромбопрофілактику (група порівняння), контрольна група – 50 здорових вагітних жінок з низьким ризиком розвитку венозного тромбозу. У залежності від типу проведеної АКП, вагітних, було поділено на підгрупи. В основній групі було виділено підгрупу О1- 35 (48,6%) жінок, які отримували протягом дослідження АКП як антагоністами вітаміну К (АВК), так і низькомолекулярними гепаринами (НМГ), та підгрупу О2 – 37 (51,4%) жінок, які отримували АКП виключно НМГ.

У групі порівняння було виділено підгрупу П1- 32 (47,1%) жінок, які отримували протягом дослідження АКП як АВК, так і НМГ, та підгрупу П2 – 32 (47,1%) пацієнтки, які отримували АКП виключно НМГ.

Отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають зазначеним задачам дослідження. Наукові положення, розроблені дисертантом, базуються виключно на використанні адекватних методів статистичної обробки даних, що підтверджує їх достовірність.

#### **7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них у фахових наукових виданнях України – 4, в зарубіжних виданнях – 3; в матеріалах та тезах конференцій – 2; 1 – патент на корисну модель. У наукових працях повною мірою відзеркалено всі розділи дисертації. Матеріали дисертаційної роботи Савки Т.Р. були обговорені на медичних форумах різного рівня.

Автореферат дисертації повністю відповідає основним положенням дисертації і сучасним вимогам ДАК МОН України.

#### **8. Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації й автореферату.**

Зауважень до дисертаційної роботи немає. Серед недоліків, варто відмітити наступні:

- Схему проведення диференційної діагностики розвитку тромбоцитопенії на фоні прийому НМГ доцільно було б винести в додатки;

- Розділ 5 перевантажений великою кількістю табличного та графічного матеріалу, деякі таблиці та малюнки варто було б об'єднати, що полегшило б їх сприйняття.

Однак слід відзначити, що вказані зауваження не применшують загальної значущості роботи.

В порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді автора на наступні запитання:

- Які ускладнення перебігу вагітності найчастіше виникали у обстежених жінок, який взаємозв'язок між розвитком даних ускладнень та проведеною тромбопрофілактикою?
- Який з побічних ефектів від проведеної тромбопрофілактики найбільш ефективно піддавався корекції?

#### 9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Савки Тараса Романовича на тему: «Оптимізація тромбопрофілактики у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи», виконана під керівництвом член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, завідувача відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», професора Медведя Володимира Ісааковича, є завершеною науковою працею, у якій комплексно вирішується актуальне завдання – підвищення ефективності та материнської безпечності проведення тривалої антикоагулянтної тромбопрофілактики при захворюваннях серцево-судинної системи у вагітних на підставі вивчення проявів та механізмів можливих негативних дій антикоагулянтів на організм матері, розробки диференційованих діагностично-лікувальних алгоритмів.

Дисертація Савки Т.Р. повністю відповідає вимогам п. 11 „Порядку присудження наукових ступенів” ДАК МОН України щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри акушерства та гінекології №1  
Національного медичного університету  
імені О.О.Богомольця,  
доктор медичних наук, професор



*I.B. Vencivska*  
ЗАСВІДЧУЮ  
ВІСНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ  
*Т.С. Савка*  
23. 04 2021

*Вх 2610/21р*