

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного опонента, завідувача кафедрою ортопедії і травматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора Головахи Максима Леонідовича на дисертаційну роботу Висоцького Олександра Вікторовича на тему: «ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З КОКСАРТРОЗОМ ІІІ-ІV СТАДІЇ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЙ ТОТАЛЬНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА» на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Травматологія та ортопедія» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Актуальність теми. Тема є досить актуальною в практичному відношенні, оскільки все більшої кількості пацієнтів з різною патологією кульшових суглобів виконують ендопротезування. На сьогодні ідеальний фармакологічний засіб профілактики тромбозів після тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів невідомий, тому і немає консенсусу серед дослідників. Кількісна оцінка ризику післяопераційної венозної тромбоемболії і кровотечі, а також оцінка порівняльної ефективності та безпеки стратегій тромбопрофілактики може бути дуже корисною. Важливо кількісно визначити фактори ризику післяопераційної венозної тромбоемболії і кровотечі та порівняти наслідки для пацієнтів при прийомі фармакологічного засобу для профілактики тромбозу.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у встановленні взаємозв'язків між показниками системи гемостазу та ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба, а також у науковому обґрунтуванні диференційованого підходу до призначення антикоагулянтної терапії залежно від індивідуального стану згортальної та протизгортальної системи крові.

Отримані результати доповнюють існуючі уявлення про патогенез венозних тромбоемболічних ускладнень при дегенеративних захворюваннях великих суглобів.

Практичне значення роботи полягає у можливості використання запропонованих діагностичних критеріїв для стратифікації тромботичного ризику у клінічній практиці ортопедо-травматологічних відділень. Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність лікувальних закладів, що підтверджується відповідними актами впровадження, та можуть бути рекомендовані для оптимізації профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих після тотального ендопротезування кульшового суглоба.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», КНП «Херсонська обласна клінічна лікарня» Херсонської обласної ради, КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради, КНП «Міська клінічна лікарня № 11» Одеської міської ради, «КНП «Міська лікарня № 5» Миколаївської міської ради, КНП «Миколаївська обласна клінічна лікарня» Миколаївської обласної ради.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» «Дослідити патогенетичний зв'язок між порушеннями системи гемостазу і запально-деструктивними змінами в умовах захворювань, уражень та бойової травми великих суглобів» (№ держреєстрації 0123U100163, Шифр ЦФ.2022.2. НАМНУ).

У межах теми автором проведено дослідження пацієнтів з коксартрозом III-IV стадії, розроблено та обґрунтовано алгоритм діагностики та профілактики порушень системи гемостазу для запобігання гіперкоагуляційних ускладнень після ендопротезування.

Оцінка дисертаційної роботи за змістом

Дисертаційна робота Висоцького Олександра Вікторовича на тему: «Діагностика та профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих з коксартрозом III-IV стадії після операції тотального ендопротезування кульшового суглобу» на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Травматологія та ортопедія» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» оформлена відповідно до сучасних вимог, має чітку, послідовну та логічну структуру, написана грамотною літературною українською мовою, доступною для сприйняття. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури з 151 джерел, з яких 125 (83 %) джерел – латиницею, 5 додатків. Обсяг роботи становить 161 сторінок машинописного тексту, містить 9 рисунків і 30 таблиць.

У вступі автор аргументує актуальність обраної теми, формулює мету та завдання дослідження, зазначає об'єкт, предмет та методи дослідження, наводить наукову новизну та описує практичне значення роботи.

Розділ 1 висвітлює порушення системи гемостазу після ендопротезування кульшового суглоба у хворих на коксартроз III–IV стадій. Описано фізіологію фібринолізу, її зв'язок зі структурою тромбу та її періопераційну підготовку. Патофізіологічні механізми, пов'язані з клінічною практикою, та їхні можливі періопераційні сценарії розглядаються відповідно до запропонованої класифікації. Також було проведено дослідження щодо впливу періопераційних факторів на систему фібринолізу у пацієнтів, яким проводили ендопротезування великих суглобів. Відомо, що

більшість пацієнтів, які потребують тотального ендопротезування суглобів (кульшових та колінних), є особами похилого віку, мають супутні захворювання, збільшений індекс маси тіла та порушення вуглеводного обміну. Всі ці фактори можуть мати вплив на систему фібринолізу як до, так і після оперативного втручання. Було встановлено вплив вікового фактору, індексу маси тіла та застосування в лікуванні пацієнтів транексамової кислоти на систему фібринолізу. Описано розвиток тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерій після ендопротезування кульшового суглоба.

Автор підкреслив, що залишаються не до кінця визначені чіткі клініко-лабораторні критерії оцінки стану системи гемостазу та перелік біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини для контролю стану пацієнтів до та після ендопротезування кульшових суглобів на фоні застосування сучасних схем антикоагулянтної терапії.

Розділ 2. (матеріали і методи дослідження)

Дослідження проводились на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України» упродовж 2020–2024 років. Для визначення ризиків тромбоемболічних ускладнень враховували валідовану шкалу Caprini. В матеріал дослідження було включено 100 хворих, яким було виконано операції ендопротезування кульшового суглоба. Автор надав таблицю по видам оперативного втручання.

Клінічне обстеження хворих виконане за загальновідомими та методиками для дослідження ортопедичних пацієнтів. Враховували скарги, анамнез хвороби і життя хворого, а також можливості об'єктивного методу дослідження. Рентгенологічне дослідження кульшових суглобів проведено згідно загальноприйнятих методик. Стадію коксартрозу оцінювалася згідно рентгенологічної класифікації Kellgren J.H. і Lawrence J.S.

Автор повідомляє, що під час проведення обстеження хворих на коксартроз на III та IV стадіях в сироватці крові було визначено низка показників, які повністю дозволили оціни стан імунітету, метаболізм пацієнта в цілому та систему коагуляції та фібринолізу.

Реабілітаційні заходи щодо хворих після ендопротезування суглобів проводилися згідно методичних рекомендацій, затверджених НАМН України та Міністерством охорони здоров'я України у 2005 році.

Під час дослідження ефективності антитромботичних препаратів було залучено 2 підгрупи пацієнтів, хворих на коксартроз III-IV стадії, яким проводили ендопротезування. Принцип розподілу хворих на підгрупи був наступний: 1 підгрупа (n=16) – у цих пацієнтів були підвищені показники фібринолізу, але рівень антитромбіну-3 не відрізнявся від клінічно здорових осіб. Цій групі хворих застосовували надропарин кальцію; 2 підгрупа (n=16) – у пацієнтів цієї групи також були підвищені показники фібринолізу, проте рівень антитромбіну-3 знижений порівняно з клінічно здоровими особами. Цій групі хворих застосовували дабігатрану етексилат. Дослідження крові проводили до операції, через 7 та 14 днів після операції.

Статистичний аналіз даних був здійснений за допомогою сучасних програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0.

Розділ 3. (визначення факторів ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих до та після операції ендопротезування кульшового суглобу). Для визначення факторів ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень спирались на вік хворого, індекс маси тіла, наявність супутньої патології, а також тяжкість та терміни проведення операції ендопротезування кульшового суглоба. В інтраопераційному періоді найбільш важливим та основним аспектом є мінімальна травматичність, економний доступ до кульшового суглоба, а також індивідуальний підхід до вибору анестезіологічного забезпечення.

Розділ 4. Основний розділ роботи присвячений розробці системи профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих до та після ендопротезування кульшового суглоба та оцінки її ефективності.

Дисертантом досліджена динаміка маркерів метаболічних порушень та стану системи гемостазу у хворих після ендопротезування кульшових суглобів. При аналізі результатів обстеження пацієнтів було встановлено зростання концентрації фібриногену у 87,7 % хворих від загальної кількості, при цьому середній показник вмісту фібриногену був збільшений на 96 % порівняно із контрольною групою. Це супроводжувалося зростанням фібринолітичної активності крові у 63,1 % хворих на коксартроз. Рівень антитромбіну-III у плазмі крові хворих на III-VI стадіях коксартрозу був на 26,9% менше порівняно з клінічно здоровими особами. Це дозволили авторам в подальшому використовувати цей показник як прогностичний маркер тромбоемболічних ускладнень, в тому числі для контролю терапії антикоагулянтами.

Дисертантом наданий кореляційний та патогенетичний взаємозв'язок між маркерами системи гемостазу і метаболізму сполучної тканини у хворих на коксартроз III-IV стадій. Найвища діагностична чутливість була у РФМК, фібриногену, фібринолітичної активності, глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та ІЛ-6.

Результати лабораторних досліджень було оброблено за допомогою формули А.М. Земського, модифікованої для прогнозування ризику ускладнень у хворих на остеоартроз кульшових суглобів після ендопротезування.

Автор запропонував нову концепцію застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів III-IV стадій коксартрозу.

1. Пацієнти, у яких рівень антитромбіну III не виходять за межі нормативних значень до оперативного втручання – таким хворим можна призначати будь-який антикоагулянт.

2. Пацієнти, у яких рівень антитромбіну III знижений – таким пацієнтам не варто призначати низькомолекулярні гепарини, оскільки реалізація їх дії відбувається через взаємодію зі антитромбіном III, якого не вистачає в крові. Крім того, слід відзначити, що рівень антитромбіну III може знижуватись у період після оперативного втручання. В такому випадку препаратами вибору будуть: дабігатран, який є прямим інгібітором тромбіну, адже його дія реалізується прямим інгібуванням тромбіну без участі антитромбіну III.

Повнота оприлюднення наукових положень дисертації.

Результати дослідження дисертаційної роботи розглянуті на II Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 2020р.), V науково-практичній конференції «Актуальні питання патології суглобів та ендопротезування» (м. Запоріжжя, 2020р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи клінічної лабораторної медицини у діагностиці хвороб людини та тварин (м. Харків, 2021 р.), V науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 2023 р.), VI науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів хворих та їх фармакологічна корекція» (м. Харків інтернет-конференції «Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 9 статті – у вітчизняних наукових фахових виданнях, що цитується наукометричною базою «Scopus», 7 тез і матеріалів доповідей на наукових з'їздах, конгресах, конференціях.

Обґрунтованість та достовірність результатів.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій базуються на достатньому обсязі статистичних та клінічних

методів дослідження. Автором дисертаційної роботи повністю виконано поставлені наукові завдання, про що свідчить логічна структура роботи та чітко визначені висновки, що відповідають поставленій меті. Висоцький Олександр Вікторович успішно застосував комплекс сучасних методів дослідження, зокрема клінічних, інструментальних, математичних і статистичних, що свідчить про глибоке опанування ним методології сучасної наукової діяльності.

Здобувач продемонстрував високий рівень самостійності та аналітичних здібностей, виявлених у ретельному аналізі значного обсягу літературних джерел, ретроспективного аналізу клінічного матеріалу та лабораторних досліджень з вивчення стану гемостазу та ступінь метаболічних порушень в організмі досліджуваних хворих, обґрунтуванню та розробці концепції застосування антикоагулянтної терапії.

Представлені у роботі результати та їх практичне впровадження підтверджують достатній рівень володіння автором методологією наукових досліджень та здатність вирішувати складні клінічні завдання у галузі травматології та ортопедії.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації комісією з перевірки на академічний плагіат ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім.проф. М.І.Ситенка НАМН України» не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власними напрацюваннями здобувача Висоцького О.В. Відповідно до висновку за результатами перевірки сервісом пошуку тестових запозичень «StrikePlagiarism», рівень оригінальності роботи є високим, та не містить плагіату.

Таким чином, дисертаційна робота Висоцького О.В. відповідає вимогам академічної доброчесності, встановленими нормативними актами України,

та є самостійним, оригінальним, науково-практичним дослідженням, результати якого достовірні та авторитетно підтверджені.

Зауваження та запитання до дисертанта.

Дисертаційна робота Висоцького О.В. справляє враження глибокого, всебічно продуманого та ретельно виконаного дослідження. Водночас вважаю за доцільне поставити дисертанту такі зауваження та запитання:

1. Зокрема, у роботі можна було б ширше висвітлити порівняльний аналіз отриманих результатів із даними багатofакторних міжнародних досліджень щодо стратифікації тромботичного ризику.
2. Ви, вказуєте, що один із важливих факторів формування гіперкоагуляційних станів у пацієнта є інтраопераційна та післяопераційна гемотрансфузія. Чому у дослідженні не надано відсоток пацієнтів, яким виконувалася гемотрансфузія? Та як гемотрансфузія впливає на зміну лабораторних показників?

Ці зауваження не зменшують наукової цінності дослідження, натомість сприяють подальшому розвитку наукової дискусії та поглибленню аналізів результатів.

Висновок.

Дисертаційне дослідження Висоцького Олександра Вікторовича на тему: «Діагностика і профілактика тромбоемболічних ускладнень у хворих на коксартроз III-IV стадій до та після операцій тотального ендопротезування кульшового суглоба», є завершеним самостійним науковим дослідженням. Автором вирішено важливе науково-практичне завдання — підвищення ефективності удосконаленої системи діагностики та профілактики тромботичних ускладнень у досліджуваних груп хворих до та після операцій тотального ендопротезування кульшового суглоба. Дисертація містить нові науково обґрунтовані результати, логічно структурована та оформлена відповідно до чинних стандартів. Отримані автором результати базуються на

сучасних клінічних, інструментальних та статистичних методах дослідження, що забезпечує їх високу достовірність. Враховуючи актуальність обраної теми, рівень виконання завдань, методологічну коректність та обсяг досліджень, робота відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. №44, та «Вимогам до оформлення дисертацій», затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 р. №40 зі змінами. Автор дисертації заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувач кафедри травматології та ортопедії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

Доктор мед.наук, професор

Максим Головаха



Науковий підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
_____ 20__ р. Підпис

М. Головаха