

## ВІДГУК

рецензента, завідувача відділенням реабілітації ДУ ІПХС ім.проф. М.І. Ситенко НАМН України, доктора медичних наук, Стауде Володимира Анатолійовича на дисертаційну роботу Висоцького Олександра Вікторовича на тему: «ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З КОКСАРТРОЗОМ III-IV 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.** Дисертація присвячена питанню діагностики та профілактики порушень згортальної/протизгортальної системи крові у хворих на коксартроз III-IV стадій до та після ендопротезування кульшових суглобів. При проведенні аналізу результатів клінічного обстеження хворих на III та IV стадіях коксартрозу, які потребують ендопротезування, визначення біохімічних маркерів ліпідного, білкового, вуглеводного, мінерального обміну та імунологічних показників було проведено оцінку стану здоров'я пацієнтів та визначено групи хворих залежно від рівня антитромбіну-III. На основі цього було встановлено взаємозв'язок між маркерами системи фібринолізу та визначено концепцію застосування антикоагулянтної терапії після ендопротезування кульшових суглобів.

**Наукова новизна.** Одержані нові знання щодо стану згортальної/протизгортальної системи крові у хворих на коксартроз III IV стадій та їх динаміку для встановлення можливих ризиків порушень системи гемостазу у інтраопераційному та післяопераційному періодах. Встановлено взаємозв'язок між порушеннями системи гемостазу та маркерами метаболізму сполучної тканини, імунологічними та біохімічними показниками для комплексної оцінки стану здоров'я пацієнтів та подальшого підбору раціональної профілактики гіперкоагуляційних ускладнень. Вперше у динаміці післяопераційного періоду після ендопротезування кульшового суглоба у хворих на коксартроз встановлено та патогенетично обґрунтовано клінічну значущість взаємозв'язку між маркерами гемостазу, запалення, метаболізму сполучної тканини та імунного статусу пацієнтів для подальшого формування тактики та створення алгоритму профілактики тромбоемболічних ускладнень шляхом раціонального застосування антикоагулянтів різної дії.

**Практичне значення.** На основі отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень розроблено алгоритм діагностики та профілактики гіперкоагуляційних ускладнень у хворих після ендопротезування. Основою алгоритму є клінічні, інструментальні та лабораторні критерії, які дозволяють обґрунтовано та повноцінно комплексно досліджувати пацієнтів із коксартрозом III-IV стадій перед проведенням ендопротезування та підбирати препарати для проведення запобігання гіперкоагуляційних ускладнень у післяопераційному періоді. Це покращуватиме перебіг післяопераційної реабілітації хворих, попереджуватиме та знижуватиме кількість летальних наслідків по причині тромбоемболічних ускладнень.

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 досліджень питання діагностики та запобігання гіперкоагуляційних післяопераційних ускладнень у хворих на коксартроз після ендопротезування кульшового суглоба та показує, що в Україні та світовій клінічній медицині відсутні чіткі та узгоджені стандарти профілактики та лікування коагулопатій у пацієнтів після ендопротезування суглобів.

Мета дослідження: розробити та обґрунтувати заходи діагностики та профілактики порушень системи гемостазу у хворих на коксартроз III–IV стадій для запобігання гіперкоагуляційних ускладнень за ендопротезування кульшового суглоба у до- та післяопераційному періоді.

Завдання дослідження: 1. За даними наукової літератури проаналізувати стан проблеми діагностики та профілактики тромбоемболічних ускладнень у

хворих на остеоартроз до та після операції ендопротезування суглобів.

2. На основі ретроспективного аналізу історії хвороб з архіву інституту ім. проф. М.І. Ситенка визначити та проаналізувати фактори ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень та їх профілактику у хворих до та після операцій тотального ендопротезування кульшового суглоба.

3. На основі результатів лабораторного дослідження маркерів системи гемостазу, біохімічних та імунологічних показників визначити стан згортальної/протизгортальної системи крові та метаболічні порушення в організмі хворих на коксартроз III–IV стадій у передопераційному періоді.

4. Встановити динаміку змін системи гемостазу та метаболічні порушення у хворих після ендопротезування у ранньому післяопераційному періоді та встановити кореляційний та патогенетичний взаємозв'язок між маркерами системи гемостазу, запалення і метаболізму сполучної тканини.

5. Обґрунтувати основні принципи тромбопрофілактики у хворих на коксартроз III–IV стадії до та після операцій ендопротезування кульшового суглоба, розробити схему заходів профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень та оцінити її клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження – діагностика і профілактика тромбоемболічних ускладнень після ендопротезування у хворих на коксартроз III–IV стадій. Предмет дослідження – клінічний стан хворих на коксартроз III–IV стадій у перед- та післяопераційному періодах, маркери системи гемостазу, біохімічні, імунологічні показники та їх динаміка у хворих після ендопротезування, методи профілактики гіперкоагуляційних станів у хворих

**Розділ 1** присвячений аналізу літератури, яка висвітлює проблеми порушення системи гемостазу після ендопротезування кульшового суглоба у хворих на коксартроз III–IV стадій, розвитку тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії після ендопротезування кульшового суглоба.

Проведений аналіз сучасних методів профілактики коагулопатій після ендопротезування кульшового суглоба. Автор наголошує, що на сьогодні 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.

Діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, даних анамнезу захворювання, клінічного обстеження, рентгенологічної картини, даних лабораторних досліджень. Стадія коксартрозу оцінювалася згідно рентгенологічної класифікації Kellgren J.H. і Lawrence J.S., яку визначали

рентгенологічним методом. Контрольну групу склали 30 осіб, серед них 15 чоловіків та 15 жінок. Критерієм виключення для формування дослідної групи пацієнтів з коксартрозом були важкі захворювання нирок та печінки, пухлини, а також первинні порушення системи гемостазу. Пацієнти з коксартрозом не відрізнялись за віком та індексом маси тіла від контрольної групи. Хворим на коксартроз III-IV стадій було проведено ендопротезування кульшових суглобів. Попередньо на основі результатів дослідження вмісту антитромбіну-3 в крові всіх пацієнтів було виділено 2 підгрупи: перша підгрупа (n=16) – з рівнем антитромбіну-3, який не перевищував значення нормативних показників у клінічно здорових осіб; друга підгрупа (n=16) – з рівнем антитромбіну-3, який був збільшений порівняно з клінічно здоровими особами. В кожній підгрупі було по 8 чоловіків та по 8 жінок. У якості матеріалу для дослідження була використана кров, сироватка та плазма крові, а також добова сеча. Проби крові для досліджень відбирали з ліктьової вени натщесерце, а також збирали добову сечу. Клінічне обстеження хворих здійснювали за загальновідомими та методиками для дослідження ортопедичних пацієнтів [102]. Враховували скарги, анамнез хвороби і життя хворого, а також можливості об'єктивного методу дослідження. Пацієнти скаржились на кульгавість, біль у зоні кульшового суглоба, який виникає під час рухів і навантажень, але зменшується або зникає в спокої, болі в крижово-клубових суглобах. Крім того, визначено зниження та обмеження обсягу рухів у кульшовому суглобі, патологічне положення кінцівки, порушення працездатності. Деякі хворі скаржились на біль у поперековому відділі хребта, в крижово-клубових суглобах. Під час вивчення анамнезу уточнювали час та характер травми, попереднє лікування. Під час огляду визначали взаєморозташування таза та нижньої кінцівки, звертали увагу на розташування передньо-верхніх остей таза та ступінь атрофії м'язів стегна та гомілки. Вимірювали амплітуду рухів у кульшовому суглобі за допомогою кутоміра Мюллера. 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. Реабілітаційні заходи щодо хворих після ендопротезування суглобів проводилися згідно методичних рекомендацій, затверджених НАМН України та Міністерством охорони здоров'я України у 2005 році. 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 аналізу факторів ризику розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень та розробки системи заходів профілактики було виділено 4 основні періоди дослідження: перший – доопераційний період (2–5 діб), другий – інтраопераційний період, третій – ранній післяопераційний період (10-14 діб), четвертий – віддалений післяопераційний період (2–3 місяці). Доопераційний період. Основним завданням було визначення у пацієнтів етіологічних причин виникнення тромбозу судин. Це досягалось за рахунок детального (огляду пацієнтів), збору скарг, анамнеза та клінічного огляду з особливою увагою до обстеження венозної системи нижніх кінцівок, а також функціональний стан серцево-судинної системи, печінки, нирок, а також наявність в анамнезі виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту та виявлення венозної патології нижніх кінцівок (візуально та ультразвукове дослідження). В цьому аспекті приділяли увагу проведенню ультразвукового дослідження судин нижніх кінцівок і тазу, що є важливим та необхідним як до операції так і в післяопераційному періоді. Приділяли також увагу фізичному стану пацієнтів зріст, індекс маси тіла, рухова активність, а також необхідним лабораторним біохімічним дослідженням крові та системи згортання. Надмірна маса тіла (індекс маси тіла понад 30 кг/м<sup>2</sup>) є фактор ризику венозних тромбоемболічних ускладнень, це пов'язано з тим, що цей контингент хворих веде малорухомих стиль життя, а проведення у них операцій ендопротезування кульшового суглоба є більш складним для хірургів, це збільшує термін проведення операцій та вирогідність геморогічних ускладнень. В післяопераційном періоді у цих пацієнтів ускладнюється проведення рухової реабілітації за рахунок зниження їх активності. Всі ці фактори сприяють зниженню гемостазу та розвитку венозного тромбозу. Разом з цим, важливим є визначення у пацієнтів в анамнезі наявності венозних тромбатичних ускладнень, що також є фактором їх ризику при операціях ендопротезування кульшового суглоба і потребує індивідуального підходу до профілактики цього ускладнення. Зокрема у 15 % пацієнтів за даними наших досліджень була встановлена хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок, що є ускладнючим фактором тромботичних ускладнень. Також найчастішими факторами ризику можна назвати розвиток артеріальної гіпертензії: I–II ступеня – у 20 % пацієнтів, III–IV ступеня – у 13 % відповідно.

#### **РОЗДІЛ 4.**

Дисертантом було встановлено.

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.

**РОЗДІЛ 5** роботи присвячений розробці системи профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих до та після ендопротезування кульшового суглоба та оцінка її ефективності під час реабілітації.

#### **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, 2020 р.), V науково-практичній конференції «Актуальні питання патології суглобів та ендопротезування» (м. Запоріжжя, 2020 р.), 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.

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 запитання:

1. Який взаємозв'язок розроблених вами технологій післяопераційного медикаментозного лікування із ступенем післяопераційних навантажень в гострому та післягострому реабілітаційних періодах.
2. Зміна яких, на Вашу думку, лабораторних показників дозволяє проводити більш інтенсивну реабілітацію?

Ці зауваження не зменшують наукової цінності дослідження.

#### **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 відділенням реабілітації

ДУ ПІХС ім.проф. М.І. Ситенко

НАМН України,

доктор медичних наук, старший дослідник

Володимир Стауде