

ВІДГУК

на наукову роботу аспіранта 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 наукового ступеня доктора філософії з медицини за спеціальністю 14.01.21- травматологія та ортопедія (222 – медицина).

Робота присвячена актуальній проблемі в ортопедії, а саме: питанню діагностики та профілактики порушень згортальної/протизгортальної системи крові у хворих на коксартроз III-IV стадій до та після ендопротезування кульшових суглобів.

Структура роботи складається із переліку умовних позначень, вступу, 5 розділів досліджень, заключення, висновків, додатків та списку літератури, який складається із 151 джерела (32 кирилицею, 119 латиницею). Робота ілюстрована 30 таблицями та 9 рисунками.

Автором опубліковано 9 статей в провідних фахових виданнях, та 7 тез на науково-практичних конференціях.

Результати дисертаційної роботи докладено 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.), 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.), 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.),

Робота значно перероблена згідно зробленим зауваженням в попередніх варіантах, вона має важливе наукове та практичне значення, виконана на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних методів дослідження.

Дозвольте більш детально зупинитись на всіх розділах роботи.

Вступ – цей розділ роботи допрацьовано, мета та 5 завдань чітко окреслені, викладені об'єкт, предмет та методи дослідження, також сформульовані, наукова новизна, практичне значення та особистий внесок здобувача. Зауважень по даному розділу не має.

По розділу 1 : Проблема профілактики тромбоемболічних ускладнень після ендопротезування кульшового суглоба (аналітичний огляд літератури).

Розділ поділено на 3 підрозділи: підрозділ 1.1 описує порушення системи гемостазу після ендопротезування кульшового суглоба у хворих на коксартроз III–IV стадій.

Підрозділ 1.2 висвітлює розвиток тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії після ендопротезування кульшового суглоба

Підрозділ 1.3. дає уявлення про сучасні методи профілактики коагулопатій після ендопротезування кульшового суглоба.

В даному розділі роботи, за даними літератури детально викладено основні проблемні питання профілактики тромбоемболічних ускладнень, в тому числі після ендопротезування кульшового суглоба, на якому автором зроблено акцент, окремо виділені питання важливості визначення динаміки, механізмів порушень фібринолізу та маркерів запалення для профілактики тромбоемболічних ускладнень під час тотального ендопротезування кульшових суглобів, визначено клінічне значення тромбозу глибоких вен та легеневої артерії після тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів, було виявлено, що імплантація кульшового суглоба із застосуванням кісткового цементу інтраопераційно впливає на розвиток кардіоваскулярних та судинних ускладнень, виділено роль вітаміну C¹ у розвитку патології сполучної тканини та гемостазу після ендопротезування

кульшового суглоба, досліджено вплив періопераційних факторів на систему фібринолізу та детально викладено сучасні методи профілактики коагулопатій після ендопротезування кульшового суглоба.

Все вище викладене підкреслює глибоке розуміння автором досліджуваної проблеми, що дало можливість визначити невирішені питання останньої.

Зауважень по даному розділу не має.

По розділу 2. Матеріал і методи дослідження.

Підрозділ 2.1. Дослідження проводились на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМН України» упродовж 2020–2024 рр. Робота була схвалена комітетом з біоетики та деонтології інституту, протокол № 256 від 17.11.2025 р.

Автор представив основну клінічну групу спостереження, це 100 пацієнтів віком від 20 до 80 років обох статей, яким було виконано операції ендопротезування кульшового суглоба, усі досліджувані хворі були поділені за віком на 4 групи. Виявлено, що більшість пацієнтів було жіночої статі, а за віком домінували пацієнти 41 – 80 років. В подальшому автор розподілив вікові групи за нозологіями та видом ендопротезування кульшового суглоба.

Для більш детального аналізу комплексу клініко-метаболических порушень та динаміки лабораторних маркерів було проведено обстеження 60 пацієнтів, хворих на ідіопатичний коксартроз (коксартроз) III–IV стадії у віці від 41 до 80 років, хворі цієї групи на підставі визначеного рівня антитромбіну-3 були поділені на 2 групи – з підвищеним та нормальним рівнем останнього. Також представлено контрольну групу яку склали 30 осіб.

Підрозділ 2.2. Клінічні методи дослідження. Враховували скарги, анамнез хвороби і життя хворого, а також можливості об'єктивного методу дослідження, виділені основні клінічні симптоми хворих досліджуваної групи. Детально описано методи вимірювання обсягу рухів в кульшових суглобах.

Підрозділ 2.3. Рентгенологічний метод

В даному розділі автор описує методики та апаратуру за допомогою якої проводились дослідження, а також класифікацію за якою проведено оцінювання рентенограм досліджуваних пацієнтів.

Підрозділ 2.4. Лабораторні методи вказано які біохімічні маркери та за яким методом дослідження визначались у хворих на коксартроз.

В підрозділі 2.5. висвітлено проведені методи післяопераційного лікування пацієнтів досліджуваної групи, детально описана запропонована автором схема лікування, яке включало медикаментозне, в тому числі антитромботичну терапію, та реабілітаційне лікування. Щодо особливостей антикоагулянтної терапії 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. В динаміці лікування описані досліджувані біохімічні показники. Вказано, що дослідження крові проводили до операції, через 7 та 14 днів після операції.

В підрозділі 2.5 Статистичні методи вказано за допомогою яких програм та якими статистичними методами проводилось оцінювання отриманих даних.

В даному розділі роботи вказано всі методи дослідження, які були використані. Окрім виправлення поодиноких стилістичних та орфографічних помилок, які вказані в рецензованому варіанті роботи, зауважень по даному розділу не має.

По розділу 3. Автором проведено визначення факторів ризику венсних тромбоемболічних ускладнень у хворих до та після операції ендопротезування кульшового суглоба. Оцінювали вік хворого, індекс маси тіла, наявність супутньої патології, а також тяжкість та терміни проведення операції ендопротезування кульшового суглоба. Усі досліджувані фактори

ризикау представлені автором в таблицях, що полегшує сприйняття матеріалу.

Також, для аналізу факторів ризику розвитку венонзних тромбоемболічних ускладнень та розробки системи заходів профілактики автором було виділено 4 основні періоди дослідження. По кожному з періодів детально висвітлено основні фактори ризику, завдання та заходи щодо попередження тромбоемболічних ускладнень.

Зауважень по даному розділу не має.

По розділу 4. (результати клінічних та лабораторних досліджень)

По підрозділу 4.1 Клінічні дослідження

Аналізуючи клінічні прояви коксартрозу були виділені основні симптоми: біль під час руху (у 100 % випадків), болючість при пальпації суглоба (80 %), обмеження руху (70 %), ранкова скованість суглобів менше 15 хвилин (85 %), зниження працездатності (100 %). Для оцінки ураження опорно-рухової системи у пацієнтів, хворих на коксартроз III та IV стадій, вискористовувався функціональний індекс Лекена та індекс WOMAC які відображеня в таблицях для полегшення сприйняття матеріалу.

По підрозділу 4.2 Стан системи гемостазу та ступінь метаболічних порушень перед ендопротезуванням.

Аналізуючи результати обстеження пацієнтів 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, що зумовило підвищення середнього показника ФА у 3,1 рази порівняно із контрольною групою. Також проведено визначення антитромбіну-III у плазмі крові хворих на III-VI стадіях коксартрозу, значення якого становили на 26,9% менше порівняно з клінічно здоровими особами. Ці дані використовували як прогностичний маркер тромбоемболічних ускладнень, в тому числі для контролю лікування антикоагулянтами.

Також, було досліджено порушення обміну ліпідів (тригліцеридів і β -ліпопротеїнів), функцію печінки та нирок, вуглеводного та білкового обміну,

C-реактивного білка та гаптоглобіну. Автором доведено, що зростання цих біохімічних маркерів у хворих з коксартрозом III-IV стадії підтверджує активний системний запальний процес в організмі з руйнуванням тканин.

Також встановлено, що вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих з коксартрозом III-IV ст. значно збільшується.

Усі проаналізовані лабораторні показники дали можливість призначення адекватної антикоагулянтної терапії.

По підрозділу 4.3

Досліджена динаміка маркерів метаболічних порушень та стану системи гемостазу у хворих після ендопротезування кульшових суглобів.

По підрозділу 4.3.1 Визначено, що у хворих коксартрозом через 7 діб після ендопротезування вміст фібриногену і фібрінолітичної активності крові залишалися підвищеними порівняно з контролем, але від показників до операції не відрізнялися. Через 14 діб після операції показники фібриногену і фібрінолітичної активності вірогідно знизилися порівняно з показниками до проведення ендопротезування, що свідчить про ефективність антикоагулянтної терапії протягом раннього післяопераційного періоду. Рівень антитромбіну-III у 1 групі хворих коливається у межах норми, і така динаміка зберігається упродовж всього післяопераційного періоду. У 2 групі навпаки, вміст антитромбіну-III знижений до операції, і після операції його рівень суттєво не змінюється. Це говорить про адекватність та обґрунтованість застосування антикоагулянтної терапії, ефективність якої не пов'язана з антитромбіном-III.

По підрозділам 4.3.2-4.3.5 Дисертантом досліджено динаміку біохімічних показників ліпідного, вуглеводного та білкового обміну, метаболізму сполучної тканини, запалення та активність маркерних ферментів, показників клітинного та гуморального імунітету та інтерлейкінів.

По підрозділам 4.4. (4.4.1, 4.4.2) Автором проведено кореляційний та патогенетичний взаємозв'язок між маркерами системи гемостазу і метаболізму сполучної тканини у хворих на коксартроз. Найвища діагностична чутливість була у РФМК, фібриногену, фібрінолітичної

активності, глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів та ІЛ-6. Проведено кореляційний аналіз метаболічних порушень з використанням критерію Пірсона в організмі хворих, визначивши місце патології гемостазу в патогенезі коксартрозу. Проаналізувавши спектр імунологічних порушень, співставивши їх із результатами досліджень системи гемостазу та біохімічними маркерами запалення, автор припустив: чим більше прогресує остеоартроз, тим більше інгібіторів протеолізу утворюються і перешкоджають деградації фібрину, викликаючи гіперкоагуляцію.

Також автор наголошує на важливості терапії гіперкоагуляційних станів які базуються на лікуванні запально-деструктивного процесу в суглобі (хондропротектори, протизапальні засоби), та введенням активаторів плазміногену (стрептокінази, урокінази).

Автором застосовані критерії інформативності лабораторних маркерів: менше 50 % – дуже низька інформативність, майже неінформативний, 50–60 % – середня інформативність, від 60 до 80 % – висока інформативність, від 80 до 99 % – дуже висока інформативність. Найвища діагностична інформативність при коксартрозі після ендопротезування була у глікопротеїнів і складала 96,2 %, також високу інформативність мали хондроїтинсульфати, ІЛ-1, гаптоглобін, С-реактивний білок, ІЛ-6, активність ГГТП та кислій фосфатази. Було проаналізовано лише ті показники, які мали високу діагностичну інформативність – від 80 до 99 %. Результати лабораторних досліджень було оброблено за допомогою формули А.М. Земського, модифікованої для прогнозування ризику ускладнень у хворих на коксартроз після ендопротезування. У хворих на коксартроз до ендопротезування було визначено сумарну кількість 1522 бали порівняно з показниками у клінічно здорових осіб, але на 7-му добу після операції їх кількість зменшилася на 46,5 %, через 14 діб – на 69,1 %.

По підрозділу 4.4.3 Автором надана концепція застосування антикоагулянтної терапії у пацієнтів III-IV стадій коксартрозу.

1. Пацієнти, у яких рівень антитромбіну III не виходять за межі нормативних значень до ендопротезування – таким хворим можна

призначати будь-який антикоагулянт.

2. Пацієнти зі зниженим рівнем антитромбіну III – не доцільно призначати низькомолекулярні гепарини, оскільки вони діють через взаємодію зі антитромбіном III, якого не вистачає в крові. Також відзначено, що рівень антитромбіну III може знижуватись у період після операції. В такому випадку препаратом вибору можна вважати: дабігатран, який є прямим інгібітором тромбіну (його дія реалізується прямим інгібуванням тромбіну без участі антитромбіну III).

По розділу 5. Розробка схеми профілактики ВТЕУ (венозних тромбоемболічних ускладнень) та оцінка її ефективності.

Автором розроблена система профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих до та після ендопротезування кульшового суглоба та оцінка її ефективності. Враховуючи попередні дослідження гемостазу та біохімічних маркерів крові, обґрунтовано та розроблено основні принципи специфічної та неспецифічної профілактики тромботичних станів у досліджуваних групах хворих на основі комплексного індивідуального підходу в залежності від визначеного ступеню ризику венозних тромбозів з урахуванням віку хворого, статі, індексу маси тіла та коморбідних станів. З метою профілактики ВТЕУ застосовували низькомолекулярні гепарини (НМГ), та групу нових пероральних антикоагулянтів (НОАК). В кожній з досліджуваних груп обґрунтовували дозу препаратів та термін їх призначення в залежності від ступеня їх ризику з використанням шкали Капріні з своїми додатками. Додатково проаналізовано результати профілактики ВТЕУ у трьох групах хворих після операцій ендопротезування кульшового суглоба. В першій групі хворих (з низьким ступенем ризику за шкалою Caprini 1-2 бали) тромботичні ускладнення не спостерігались. В другій і третій групах хворих з помірним (3-4 бали) та високим ступенем ризику (> 5 балів) спостерігали тромботичні ускладнення в 4,65% (в порівнянні з літературою 10-20%), набряк нижніх кінцівок на тлі ХВН (20,9%) (за даними літератури 25-30%), випадків ТЕЛА не відмічалось (за даними літератури до 30%). Що підтвердило ефективність запропонованої

авторами системи профілактичних заходів ВТЕУ у пацієнтів з коксартрозом перед ендопротезуванням кульшового суглоба. Усі визначені автором дані наведені в таблицях, що полегшує сприйняття матеріалу. Також наведені клінічні приклади пацієнтів, яким проводилась система профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень за запропонованою автором схемою.

Зауважень по даному розділу не має.

Щодо висновків. Наведені висновки роботи логічно витікають із поставлених завдань дослідження.

Додатки дослідження.

Додаток 1 – представлена в виді наглядної схеми дизайну дослідження проведеного автором,

Додатки 2, 3 та 4 містять акти впровадження в клінічну практику,

Додаток 5 – містить україномовну Шкалу Caprini, яка дає оцінку ризику венозних тромбоемболічних ускладнень,

Зауважень не має.

Список використаних джерел – містить 151 джерело (32 кирилицею та 119 латиницею). Зауважень не має.

Запитання до дисертанта.

Щодо забезпечення наукової дискусії та подальшого вдосконалення напрямів дослідження, вважаю за доцільне поставити дисертанту наступні запитання:

1. Чому саме такі біохімічні маркери Ви відібрали для оцінки тромбоемболічних ускладнень у хворих з коксартрозом 3-4 ст.?

2. В роботі є порівняння групи хворих на коксартроз яким було виконане ендопротезування з контрольною групою, чому саме антитромбін 3 Ви вибрали для порівняння?

3. Для тромбопрофілактики, застосовували per os ривароксабан 10 мг 1 раз на добу три тижні, в послідуєчому призначали антиагреганти (кардіомагніл, 1 т. 2 рази на добу – 10 діб), Чому, за тривалістю прийому, саме 3 тижні ривароксабан та 10 діб антиагреганти?

Дані питання не зменшують наукової цінності дослідження, натомість

сприяють покращенню результатів роботи.

Загальний висновок.

Таким чином, 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», на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.21- травматологія та ортопедія (222 – медицина) є закінченою науковою працею. Проведена робота актуальна, виконана на достатньому клінічному матеріалі, має наукову новизну та практичну значущість. Всі завдання роботи виконані, мета досягнута. Робота по формальним ознакам заслуговує представлення її для офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини.

Завідуючий відділом науково-
медичної інформації Державної установи
"Інститут патології хребта та суглобів
імені професора М.І.Ситенка
НАМН України", Кандидат мед.наук



О.М. Овчинніков