

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Гаврильців Соломії Теодорівни на тему: «Вдосконалення діагностично - лікувального алгоритму при радикальних кістах щелеп пацієнтів із диференційованим остеорегенераторним статусом», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

На сьогодні особливої уваги в стоматології заслуговує проблема діагностики та лікування одонтогенних кіст. До найбільш поширених у клінічній практиці належать радикальні одонтогенні кісти, які зустрічаються у 85 % випадків, у віці від 20 до 30 років, на верхній щелепі у 2 рази частіше, ніж на нижній.

За останні півстоліття підхід до лікування радикальних кіст практично не змінився. Цистектомія з одномоментною резекцією верхівок коренів причинних зубів та послідуною кістковою пластикою є основним методом хірургічного лікування радикальних кіст, і це повністю виправдано.

Досягнуто значного успіху в удосконаленні протоколів хірургічного лікування, які базуються на новітніх досягненнях оптичної фізики, матеріалознавства, комп'ютерних технологій, що дозволило мінімізувати операційний травматизм та знизити частоту інтра- і післяопераційних ускладнень.

Водночас, після цистектомії кіст великих розмірів у 27 % випадків, на жаль, спостерігається їх нагноєння. Тому пошуки шляхів стимуляції впливу на репаративний остеогенез є на часі. Завдяки результатам наукових досліджень, досягнуто значного успіху у вирішенні цієї проблеми. Для оптимізації репаративного остеогенезу в післякістозних дефектах щелеп, а також з метою попередження розвитку місцевих ускладнень розроблені і вже застосовуються різні групи остеопластичних матеріалів.

У клінічній стоматологічній практиці з'явилися нові технології клітинної терапії на основі застосування стовбурових остеогенних клітин, отриманих із периферійної крові, кісткового мозку, плаценти, жирової тканини, окістя та інших тканин. Важливо, що окістя містить стовбурові клітини з більш високим остеорегенераційним потенціалом у порівнянні зі стромальними клітинами кісткового мозку.

З іншого боку, для отримання якісного результату хірургічного лікування, необхідна комплексна оцінка і стану кісткового метаболізму, що набуває особливої значимості у пацієнтів старших вікових груп. Зокрема, у

жінок на тлі дефіциту естрогенів часто діагностують остеопенію та остеопороз, спостерігаються системні порушення кісткового ремоделювання.

Отже, сучасний стан проблеми диктує необхідність удосконалення методів діагностики та корекції порушень перебігу репаративного остеогенезу при кістозних ураженнях щелепних кісток на тлі порушень мінерального обміну та розпрацювання диференційованого підходу до вибору технологій їх хірургічного лікування.

Саме цьому актуальному напрямку сучасної стоматології та щелепно-лицевої хірургії присвятила своє дисертаційне дослідження Гаврильців Соломія Теодорівна.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького: «Клінічно-експериментальне обґрунтування застосування хірургічних та ортопедичних стоматологічних технологій при діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань пацієнтів, обумовлених дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи» (№ державної реєстрації 0115U000047, ІН.30.00.0005.15). Автор є безпосереднім виконавцем фрагментів зазначеної науково-дослідної роботи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації та їх достовірність

При виконанні роботи дисертантом був вибраний методично адекватний науковий підхід до вирішення поставлених задач. Назва роботи відповідає її змісту. Автором сформульовані конкретні мета і завдання дослідження. Наукові положення і висновки, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими, оскільки базуються на аналізі одержаних результатів з використанням достатнього за обсягом об'єктів та матеріалів дослідження.

Для діагностики, розподілу хворих на групи спостереження та подальшого моніторингу ефективності запропонованих лікувальних заходів використані інформативні і сучасні методи дослідження - клінічні, рентгенологічні, біохімічні, а також якісно проведений статистичний аналіз одержаних результатів.

Аналіз представленого в дисертації фактичного матеріалу та їх обговорення переконливо свідчить про достовірність і обґрунтованість

отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, що відповідають запитам теоретичної та практичної стоматології.

Наукова новизна та практичне значення дисертаційної роботи

Автором розроблено новий метод скринінгової діагностики адаптаційно - регенераційного потенціалу кісток щелеп, уражених радикальними кістами, у хворих із різним станом мінерального обміну, із застосуванням цифрової ортопантомографії лицевого скелету.

На основі використання сучасних комп'ютерних технологій, автором удосконалені методики гістоморфометричних й гістохімічних досліджень біоптатів щелепових кісток та окістя, отриманих із ділянок ураження. Вперше використано аутокультуру клітин періосту у комбінації з «Колапол КП-2» для комбінованої остеопластики післякістозних кісткових дефектів щелеп великих розмірів у хворих із остеопорозом.

В результаті проведених досліджень був розпрацьований алгоритм діагностики та лікування радикальних кіст щелеп у хворих із диференційованим остеорегенераторним статусом, доведена практична доцільність проведення денситометрії пацієнтів, у яких діагностовані радикальні кісти великих розмірів. Удосконалено хірургічний спосіб енуклеації радикальних кіст із застосуванням п'єзоелектричної техніки. Розпрацьовано і впроваджено у практику алгоритм діагностики та лікування радикальних кіст щелеп у хворих із порушенням кісткового метаболізму.

Наукова новизна дослідження підтверджена 2 патентами України на корисну модель, прикладне значення – виданням інформаційного листа.

Результати наукових досліджень впроваджено у практичну роботу лікувальних закладів та включені до матеріалів навчального процесу кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 18 друкованих праць, з яких 7 публікацій у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у іноземному фаховому виданні, 8 публікацій у збірниках наукових праць та матеріалах з'їздів, науково-практичних конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель, виданий 1 інформаційний лист МОЗ України. У публікаціях повною мірою відображені основні наукові результати проведеного дисертаційного дослідження.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому та ідентичності змісту автореферату

Дисертаційна робота Гаврильців С.О. написана українською мовою, загальним обсягом 208 сторінок комп'ютерного тексту, з яких 137 сторінок основного змісту. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та додатків. Роботу проілюстровано 58 рисунками та 15 таблицями. Загальний обсяг та структура дисертації відповідають вимогам МОН України щодо кандидатських дисертацій. На початку дисертації наведені анотації (англійською і українською мовами), перелік публікацій автора за темою роботи.

Вступ викладений на 8 сторінках, коротко описаний сучасний стан наукової проблеми, котрій присвячена робота, її значимість, аргументовано відображено підстави та потреби проведення даного дослідження, його теоретичне і практичне значення. Дисертантом чітко сформульовано мету та завдання, підкреслені нові положення, які впливають з результатів роботи. Розділ побудований за традиційною схемою, складений у відповідності до вимог ДАК МОН України, включає у себе усі пропоновані пункти та їх інтерпретацію. Розділ написаний чітко, послідовно, переконливо.

Розділ 1 присвячений огляду літератури щодо сучасних підходів до хірургічного лікування радикальних кіст та післякістозних дефектів щелеп, особливостей кісткового метаболізму в щелепних кістках у хворих із віковими порушеннями мінерального обміну. Розділ викладений на 33 сторінках, складається з трьох підрозділів і узагальнює результати аналізу понад 140 літературних джерел.

У підрозділі 1.1 висвітлені основні літературні дані щодо сучасних методів хірургічного лікування радикальних кіст, які належать до досить поширених втручань у практиці хірургічної стоматології. Описані сучасні підходи до лікування радикальних кіст, вдосконалення методів хірургічного лікування, на основі застосовування сучасних технічних розробок, які базуються на новітніх досягненнях оптичної фізики, комп'ютерних технологій.

Другий підрозділ узагальнює огляд сучасних методів лікування кісткових дефектів щелеп, що утворились після видалення радикальних кіст. Наголошується, що у сучасній стоматологічній практиці в основному застосовується радикальний метод хірургічного лікування радикальних кіст щелеп - операція цистектомії. Автор справедливо підкреслює актуальність

розробки нових методів оптимізуючого впливу на репаративний остеогенез та доцільність виповнення кісткових дефектів щелеп різноманітними сучасними остеопластичними матеріалами, що забезпечує профілактику вторинного інфікування рани, прискорює регенерацію кісткової тканини в ділянці дефекту. Особливо це актуально у пацієнтів з порушеннями мінерального обміну.

У третьому підрозділі проведений інформаційний огляд стану кісткового метаболізму при вікових порушеннях мінерального обміну та проаналізовані їх прояви в щелепових кістках у жінок старшої вікової групи, у яких провідною патологією є постменопаузний остеопороз. Розглядається можливість використання для кісткової пластики аутогенних мезенхімальних стовбурових клітин в лікуванні післякістозних кісткових дефектів щелеп.

Автором проведений глибокий науковий пошук, огляд літератури інформативний, всебічно висвітлює обраний напрямок дослідження, написаний чітко і послідовно. В розділі достатньо посилань на вітчизняних та іноземних авторів. Здобувач критично оцінює роботи авторів, конкретизуючи невирішені питання та намітити можливі шляхи їх вирішення і обґрунтовано резюмує доцільність проведення досліджень за даним напрямком.

Наприкінці розділу представлені узагальнені висновки та наведені друківані праці, в яких відображені результати аналізу.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений на 29 сторінках, складається з семи підрозділів, ілюстрований 21 рисунком та 2 таблицями.

У розділі автор дає характеристику клінічних груп, на основі обстеження та лікування яких побудована дисертаційна робота: 85 пацієнтів віком від 20 до 70 років із радикулярними кістами щелеп. Рандомізацію пацієнтів за віковими групами проводили згідно рекомендацій ВООЗ (2007). При формуванні клінічних груп був застосований стратифікований підхід до відбору пацієнтів жіночої статі, враховуючи віковий фактор. За вимогами комітету з біоетики, усі хворі підписали форму-згоду на обстеження та лікування.

У підрозділах автор детально описує використані в дисертаційній роботі методи: клінічні – для оцінки клінічних симптомів радикулярних кіст щелеп; рентгенологічні – для визначення мандибулярно - кортикального індексу, локалізації та розмірів кіст, оптичної щільності кісткової тканини

щелеп; біохімічні – для оцінки активності кісткового метаболізму; статистичні – для оцінки вірогідності отриманих результатів.

В окремому підрозділі детально описані застосовані методи хірургічного лікування радикальних кіст щелеп – методика енуклеації оболонок кіст за допомогою п'єзоелектричної хірургічної техніки. Цей метод дозволяє відділяти оболонку кісти ультразвуковою кавітацією у найбільш безпечному режимі у тих місцях, де кістковий дефект прилягав безпосередньо до нижньощелепового, різцевого каналів чи до мембрани Шнайдера дна верхньощелепної пазухи. Описані медикаментозні методи лікування, які застосовувались для корекції порушень мінерального обміну, а також методи кісткової пластики післякістозних дефектів щелеп.

Заслуговує на особливу увагу фрагмент, в якому автор описує методики забору аутотканин з ділянки окістя щелепи, які отримували шляхом їх висічення із альвеолярного відростка інструментом для біопсії, з наступним транспортуванням у стерильних умовах в лабораторію клітинної інженерії для культивування остеогенних клітин окістя. Детально описані та якісно і багато ілюстровані всі етапи складного і відповідального процесу культивування. Наприкінці розділу наведений перелік друкованих праць, в яких відображені результати досліджень.

Розділ 3 присвячений клінічно-рентгенологічній оцінці ділянок щелеп, уражених радикальними кістами, у хворих із різним станом мінерального обміну та обговоренню їх біохімічних корелят. Розділ викладено на 11 сторінках, ілюстрований 8 рисунками та 2 таблицями, складається з 3-х підрозділів.

Автором проведений аналіз клінічних проявів, результатів ультразвукової денситометрії та рентгенологічної оцінки стану щелепних кісток, біохімічних корелятів у хворих різних вікових груп та з порушеннями мінерального обміну. Зроблений логічний висновок про те, що стан мінерального обміну у хворих впливає на їх остеорегенераторний потенціал, що проявляється формуванням компенсаторних реакцій у відповідь на хронічну компресію з боку радикальної кісти. Дисертант вважає, що порівняння показників оптичної щільності кісткової тканини щелепи, прилеглої до оболонки кісти, з відповідними показниками на інтактній стороні, може бути використано як скринінговий тест при вивченні остеорегенераторних можливостей, а також враховувати цей тест при виборі методів хірургічного лікування. Наприкінці розділу наведений короткий

висновок та перелік із 3 друкованих праць, в яких відображені результати досліджень.

Розділ 4 стосується результатів гістоморфометричних, гістохімічних та біохімічних досліджень щелепних кісток, уражених радикулярними кістами, у хворих із різним станом мінерального обміну. Розділ викладений на 17 сторінках, складається з 3-х підрозділів, ілюстрований 8 рисунками та 4 таблицями.

В розділі наведені результати біохімічних досліджень активності маркерів кісткового метаболізму в ділянках нижніх щелеп, уражених радикулярними кістами, у хворих із різним станом мінерального обміну (лужної та кислої фосфатази), а також проведений порівняльний аналіз гістоморфометричних показників дослідження мікроархітектури щелепових кісток у хворих із різним станом мінерального обміну.

На основі узагальнення цих результатів автор робить висновок, що у відповідь на патологічний вплив радикулярних кіст, незалежно від їх розмірів, відбувається адаптаційно - компенсаторна перебудова щелепових кісток, що морфологічно проявляється ущільненням їх трабекулярної структури. На тлі порушень мінерального обміну (остеопорозу) знижується адаптаційний остеорегенераторний потенціал щелепових кісток, що морфологічно проявляється зменшенням товщини трабекул. Це створює сприятливі умови для апозиційного росту цього пухлиноподібного новоутвору.

У хворих без порушень мінерального обміну у кісткових тканинах нижніх щелеп, у відповідь на деструктивний вплив радикулярних кіст, відмічається виражена активація процесу остеогенезу. На тлі остеопорозу в кістковій тканині відбувається зниження активності остеогенезу, прогресують резорбційні процеси, значно зростає активність кислої фосфатази, що прямо корелює із розмірами кіст.

Розділ завершується узагальнюючим висновком та переліком із 5 друкованих праць, в яких відображені результати досліджень.

В **розділі 5** всебічно висвітлені результати комплексної оцінки ефективності хірургічного лікування радикулярних кіст різними способами та кісткової пластики післякістозних дефектів щелеп у хворих із різним станом мінерального обміну.

Це найбільший за обсягом, найбільш інформативно насичений і цікавий розділ дисертації, складається з п'яти підрозділів, викладений на 29 сторінках, ілюстрований 17 рисунками і 5 таблицями.

Клінічна та функціональна оцінка ефективності застосування різних хірургічних способів видалення радикальних кіст щелеп дозволила встановити, що після проведення цистектомії за стандартною методикою в бічній ділянці нижньої щелепи у більшості хворих виникає травматична невропатія нижнього альвеолярного нерву різного ступеня тяжкості. Застосування п'єзоелектричної хірургічної техніки при ультразвуковій енуклеації радикальних кіст дозволяє уникнути травматичної невропатії, що підтверджується клінічними та електрофізіологічними методами дослідження.

Автором встановлено, що застосування медикаментозної корекції вікових порушень мінерального обміну дозволило нормалізувати біохімічні показники кісткового метаболізму – остеокальцину та остаси, що створило сприятливий фон для загоєння післякістозних дефектів щелеп малих та середніх розмірів у жінок старших вікових груп.

Рентгенологічна оцінка дозволила автору встановити, що активність процесів репаративної регенерації післякістозних дефектів залежать не лише від особливостей технологій використання остеопластичних матеріалів, але й від стану мінерального обміну та рівня остеорегенераторного потенціалу хворих.

На основі всього комплексу одержаних результатів і проведеного аналізу, дисертант удосконалила та запропонувала алгоритм діагностики і лікування радикальних кіст щелеп у хворих із різним станом мінерального обміну. Це дозволяє персоналізувати підхід до вибору загальних та місцевих методів лікування післякістозних дефектів щелеп, що сприяє більш швидкій регенерації кісткових дефектів та покращує ефективність післяопераційної реабілітації таких хворих. Розділ завершується переліком із 5 наукових публікацій за матеріалами досліджень.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» викладений на 22 сторінках, містить обґрунтований підсумок дисертаційної роботи на основі оцінки та узагальнення отриманих результатів дослідження. Автор наводить критичний аналіз одержаних результатів, порівнюючи їх із даними літератури, підходить до основних теоретичних узагальнень та практичних рекомендацій. Розділ засвідчує глибокі знання автора досліджуваної проблеми та узагальнює власні погляди на предмет дисертаційного дослідження. Загалом розділ написаний логічно, матеріал викладений послідовно, з наведенням вагомих аргументів. У сформульованих автором шести висновках в дисертаційної роботи, які

базуються на отриманому фактичному матеріалі роботи, у лаконічній формі представлені найважливіші наукові і практичні результати роботи, у відповідності до її головної мети та завдань.

Список літературних джерел оформлений згідно вимог ДАК МОН України, містить 248 посилань. Слід зазначити, що більшість літературних посилань стосуються сучасних досліджень, як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників.

Додатки представлені на 21 сторінці, в яких наведені список публікацій здобувача за темою дисертації та його особиста участь, відомості про апробацію результатів дисертації, копія двох патентів України на корисні моделі, інформаційний лист, три угоди про наукову співпрацю, в т.ч. з Інститутом біології клітин НАН України та Львівським національним університетом ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.Гжицького, дев'ять актів впровадження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи

В цілому дисертаційна робота складає дуже гарне враження, написана цікаво, має логічний методологічний підхід до викладення матеріалу, змістовна, багато та якісно ілюстрована. По тексту дисертації зустрічаються неточності формулювань, описки комп'ютерного тексту, окремих бібліографічних посилань.

Анотеза викладений на 21 сторінці, містить усі розділи згідно вимог ДАК України. Зміст анотези й основних положень дисертації повністю ідентичні.

Вказані в рецензії побажання та зауваження носять переважно рекомендаційний характер, не зменшують її теоретичного значення та науково-практичної цінності і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В процесі рецензування роботи до автора виникли деякі дискусійні запитання, на які хотілося б почути відповіді:

1. Чи враховувався вплив ендокринних порушень у обстежених Вами пацієнтів на стан їх мінерального обміну ? Чи були включені у Ваші клінічні групи пацієнти з вторинним остеопорозом ?

2. Яка діагностична цінність дослідження активності лужної фосфатази в періості ?

3. Яка, на Вашу думку, практична клінічна перспектива методики застосування культивованих аутогенних клітин окістя та інших методів клітинної терапії для направленої репаративної регенерації кісткових дефектів і реконструкції альвеолярних відростків щелеп ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Гаврильців Соломії Теодорівни на тему «Вдосконалення діагностично - лікувального алгоритму при радикулярних кістах щелеп пацієнтів із диференційованим остеорегенераторним статусом», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 — стоматологія, є самостійною науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному рівні, в якій наведено наукове обґрунтування і практичне вирішення актуального завдання сучасної хірургічної стоматології — підвищення ефективності діагностики репаративного остеогенезу в щелепних кістках, уражених радикулярними кістами, у хворих із різним станом мінерального обміну та покращення методики їх хірургічного лікування.

Дисертаційна робота відповідає вимогам пункту п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 в редакції від 26.11.2019 (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016, № 943 від 20.11.2019 та Наказом Міністерства освіти і науки України за №40 від 12.01.2017), а її автор Гаврильців Соломія Теодорівна заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри стоматології
післядипломної освіти з курсом терапевтичної
та ортопедичної стоматології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор


А.М. Потапчук

