

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія», аспіранта кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Скибчик Оксани Василівни

«Оптимізація профілактики та комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням статинів у хворих з ішемічною хворобою серця»

1. Актуальність теми.

Генералізований пародонтит (ГП) є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань та залишається актуальною медико-соціальною проблемою. В патогенезі ГП визначальну роль відіграють патологічні зміни мікроциркуляторного русла тканин пародонта, що досить часто виникають на тлі порушення системної гемодинаміки, зокрема при ішемічній хворобі серця (ІХС). З іншого боку, інфекційні вогнища при ГП, є причиною розвитку системного запального процесу в організмі – одного із вагомих факторів ризику розвитку атеросклерозу. Взаємозв'язок ГП та ІХС, як двох взаємозалежних патологічних станів, клінічно характеризується обтяжливим перебігом, що пов'язано із спільними етіологічними і патогенетичними механізмами, що безперечно з наукової точки зору не може не стати предметом досліджень.

Зважаючи на високу розповсюдженість ІХС та високу ймовірність захворювань тканин пародонта у осіб із даною соматичною патологією, дедалі частіше лікарі-стоматологи стикаються з проблемою вибору методів діагностики і тактики лікування ГП у пацієнтів із ІХС. З огляду на те, що запорукою успішної терапії ГП є своєчасне та повноцінне усунення факторів, які обтяжують його перебіг, лікувально-профілактичні заходи при ГП у

хворих на ІХС повинні бути комплексними, враховувати кардіологічний статус пацієнта, а також включати патогенетично обґрунтовані лікарські засоби.

За останні роки збільшилась кількість наукових даних, які вказують на ефективне застосування статинів у стоматології, зокрема для лікування дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта. Відомо, що крім зниження рівня загального холестерину в крові, статини володіють низкою інших фармакологічних властивостей, тому засоби на їх основі можуть проявляти ангіопротекторну, антиоксидантну, протизапальну, імуномодельуючу та остеотропну дії, що сприяють регенерації тканин пародонта.

Таким чином, дисертаційна робота Скибчик О.В., в якій вирішується завдання впровадження альтернативних медикаментозних засобів на основі статинів для лікування ГП у пацієнтів з ІХС, є актуальною та перспективною науковою працею.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконувалась на базі кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу» (номер державної реєстрації 0114U000112) та «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології» (номер державної реєстрації 0120U002131).

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

Кваліфікаційна наукова праця Скибчик О.В. виконана на високому методологічному рівні та відповідає сучасним вимогам проведення клінічних досліджень. Сформульовані у дисертації наукові положення та висновки є обґрунтованими та статистично достовірними, оскільки результати роботи базуються на достатній кількості об'єктів, матеріалів та методів дослідження. Для реалізації поставлених мети та завдань дисертанткою було проведено стоматологічний огляд 130 хворих на ІХС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні, а також проліковано 85 пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) для визначення ефективності розпрацьованої автором лікувально-профілактичної схеми, яка передбачає місцеве застосування лікарського засобу на основі статину. У процесі виконання роботи застосовано клінічні, параклінічні, лабораторні, мікробіологічні, електронно-мікроскопічні та статистичні методи дослідження для визначення вірогідності отриманих результатів. Обрані автором методи дослідження є сучасними, інформативними та доцільними для вирішення поставлених завдань.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи Скибчик О.В. сформульована на підґрунті доповнених даних поширеності та структури захворювань пародонта у хворих на ІХС, встановленого взаємозв'язку ступеня тяжкості ХГП та клінічних форм стабільної ІХС, зокрема функціонального класу стенокардії напруження, а також гіпертонічної хвороби. При цьому, виявлено певні закономірності клінічного перебігу ХГП пов'язані із ІХС, встановлено найбільш поширені пародонтопатогенні культури асоційовані із ІХС. Автором виявлено наявність асоціації між виразністю проатерогенної дисліпідемії із ХГП, зокрема взаємозв'язку показників ліпідного спектру крові із ХГП у хворих на ІХС та встановлено, що значення рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності збільшується із ступенем тяжкості ХГП.

З огляду на порушення системної гемодинаміки та атеросклеротичних змін судин при ІХС, автором поглиблено вивчено та описано особливості ультраструктурних змін в тканинах пародонта у хворих на ІХС. Основними ознаками патологічних змін у мікроциркуляторному руслі є морфологічні порушення, що виникли внаслідок гіпоксичних процесів, зокрема зміни форми та структури гемокапілярів, ендотелійної дисфункції та порушення реологічних властивостей крові характерних для стазу – гіперагрегація еритроцитів та гіперкоагуляція плазми крові в мікросудинах.

Уперше розпрацьовано екстемпоральну гелеву композицію, яка містить активну субстанцію аторвастатину кальцію, як місцевого медикаментозного засобу для лікування та профілактики дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта у хворих на ІХС. Також розроблено та оцінено ефективність комплексної схеми лікувально-профілактичних заходів, яка включала вказану гелеву композицію. Встановлено, що при пародонтологічному лікуванні пацієнтів згідно запропонованої схеми, зменшення патологічних ознак в тканинах пародонта, зокрема зменшення набряку та кровоточивості ясен, відбувалося у 1,5 рази швидше, ніж при лікуванні ХГП відповідно до традиційних протоколів ($p < 0,05$). Повторне застосування гелевої композиції на основі аторвастатину сприяло попередженню ремісії та стабілізації ХГП у віддалені терміни.

5. Практичне значення одержаних результатів.

На основі результатів дослідження, зокрема вивчення структури та поширеності захворювань пародонта у хворих із ІХС, характерних особливостей перебігу ГП на тлі ІХС, складу мікробіоти пародонтальних кишень та ультраструктурних змін тканин пародонта при ІХС, розпрацьовано комплексну схему загальних та місцевих заходів лікування та профілактики ГП у пацієнтів із ІХС. Вказана схема передбачала системне та місцеве застосування статинів.

Запропонована лікувально-профілактична схема є патогенетично обґрунтованою та доцільною для використання її у пацієнтів із ХГП та ІХС. Зокрема екстемпоральна композиція, яка містить статин, має протизапальні, протинабрякові властивості та виражену антимікробну дію проти збудників ГП. Додаткове призначення пацієнтам пробіотика сприяло нормалізації мікрофлори тканин пародонта. З метою покращення ремінералізації кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп лікувально-профілактичний комплекс доповнено препаратом кальцію та вітаміну Д3.

Ефективність розпрацьованої комплексної схеми лікування та профілактики ХГП у хворих на ІХС підтверджена клінічними спостереженнями і впроваджена в лікувальну роботу та навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології ЛНМУ імені Данила Галицького, кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, у клінічну практику терапевтичних відділень Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, КП «Волинської обласної стоматологічної поліклініки» та КП «Луцької міської клінічної стоматологічної поліклініки».

6. Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

Результати дисертаційної роботи Скибчик О.В. представлені повною мірою та опубліковані у 16 наукових працях: 2 статті у періодичних виданнях включених у наукометричну базу Scopus, 1 стаття – у виданні із індексом Web of Science, 3 статті – у наукових фахових журналах України та 1 стаття в українському нефармацевтичному виданні, 9 тезових праць опубліковано у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. Також результати досліджень були представлені у форматі стендової доповіді на міжнародній конференції “SMARTLION 2018 2nd Symposium Innovation in Medicine” (Львів, 11-13 жовтня 2018) та XXII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021).

7. Оцінка структури, змісту та форми дисертації. Дисертація оформлена відповідно до нормативних вимог і стандартів та написана державною мовою. Робота побудована згідно традиційного плану та складається із анотації, вступу, розділу огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Текст роботи доповнений 44 таблицями та проілюстрований 68 рисунками. Кількість бібліографічних посилань складає 286 найменувань, з яких 115 кирилицею та 171 латиницею. Додатки відображають список опублікованих праць за темою дисертації із уточненням особистого внеску дисертанта, апробацію результатів досліджень на науково-практичних конференціях та конгресах, а також акти впровадження результатів дослідження розпрацьованої схеми лікування та профілактики ХГП у хворих на ІХС у лікувальну практику. Загальний обсяг дисертації – 258 сторінок.

Анотація написана на 7 сторінках друкованого тексту та відображає зміст дисертаційної роботи у стислій формі. Дані представлені в анотації відповідають результатам досліджень відповідних розділів та написані у правильній послідовності.

У **«Вступі»** автор аргументує актуальність обраної теми наукового дослідження, її значення для сучасної стоматології та медицини. У вступі наводяться чітко сформульовані мета та 7 завдань роботи, основні положення наукової новизни отриманих результатів, зазначено особистий внесок дисертанта у виконання дослідження, повноту викладення матеріалу в опублікованих статтях та тезах та основну характеристику дисертаційної роботи.

Зауважень до «Вступу» немає.

Розділ 1 «Поширеність та лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта на тлі ішемічної хвороби серця (огляд літератури)» складається із 5 підрозділів та викладений на 31 сторінці

друкованого тексту. Зміст першого розділу стосується сучасного стану пародонтологічної захворюваності у хворих на ІХС, зокрема поширеності та структури захворювань пародонта у хворих на ІХС, структурно-функціонального стану тканин пародонта у хворих на ІХС, сучасних уявлень про етіологічні та патогенетичні взаємозв'язки ГП та ІХС, у тому числі роль пародонтальної мікробіоти у розвитку серцево-судинних захворювань. Автор також описує актуальні на сьогоднішній день підходи до лікування і профілактики ГП у пацієнтів із ІХС та у окремому підрозділі наводить літературні дані клінічних та експериментальних досліджень впливу плейотропних ефектів статинів на клініко-рентгенологічні показники стану тканин пародонта.

Зауваження до розділу 1.

На мою думку, немає необхідності виділяти окремо підрозділ «Сучасні уявлення про вплив пародонтопатогенної мікробіоти на стан серцево-судинних системи», натомість приєднати його до підрозділу 1.2. Також доцільно об'єднати підрозділи 1.4 та 1.5 в один підрозділ.

Розділ 2 «Об'єкти та методи дослідження» виконаний на 23 сторінках друкованого тексту та відображає етапи виконання дослідження, характеристику учасників дослідження із критеріями включення та виключення, розподіл пацієнтів у досліджуваних групах. Автор детально описує методи забору матеріалів та методики проведення досліджень, зокрема клінічних, параклінічних, мікробіологічних, лабораторних та електронно-мікроскопічних. Наведено детальний опис схеми комплексного лікування та профілактики ХГП у хворих із ІХС. Окремо представлено технологію отримання гелевої композиції на основі статину, методики визначення її подразнювальної та антимікробної дії. Для отримання достовірності результатів автор використала сучасні методи параметричної та непараметричної статистики.

Зауважень до розділу 2 немає.

У розділі 3 «Результати клінічних і лабораторних досліджень пародонтального статусу у хворих на ішемічну хворобу серця» представлено результати власних досліджень. Розділ викладено на 46 сторінках, складається із 5 підрозділів і доповнений 23 таблицями та 28 рисунками.

У підрозділ 3.1. представлено дані поширеності, структури та гендерного розподілу захворювань пародонта у хворих на ІХС, наведено результати аналізу взаємозв'язку поширеності та структури клінічних форм стабільної ІХС, зокрема функціонального класу стенокардії напруження, постінфарктного та дифузного кардіосклерозу, а також супутньої гіпертонічної хвороби від ступеня тяжкості ХГП. Автором встановлено, що розповсюдженість захворювань пародонта становила $93,08 \pm 2,23\%$, при чому найчастіше виявляли ХГП ($87,69 \pm 2,88\%$), ($p < 0,05$). Було встановлено взаємозв'язок між стенокардією та ХГП, відповідно, при ХГП початкового-І ступеня тяжкості найчастіше спостерігали стенокардією функціонального класу II ($50,00 \pm 6,93\%$), натомість більш тяжкі форми ІХС, зокрема стенокардію функціональних класів II-III та кардіосклерозу частіше констатували у хворих із ХГП III ступеня тяжкості ($45,00 \pm 11,12\%$), ($p < 0,05$). Схожу закономірність спостерігали при аналізі ХГП та поширеності гіпертонічної хвороби, яка частіше була в анамнезі хворих із тяжкими формами пародонтиту, зокрема ХГП II ступеня ($92,86 \pm 3,97\%$) та ХГП III ступеня ($95,00 \pm 5,00\%$), та дещо рідше при ХГП початкового-І ступеня тяжкості ($67,31 \pm 6,51$), ($p < 0,05$).

У підрозділі 3.2 за допомогою міжгрупового аналізу хворих на ХГП та ІХС і осіб із ХГП не обтяжений соматичними захворюваннями групи порівняння вивчено особливості клінічного перебігу ГП на тлі ІХС. Встановлено, що у хворих на ХГП та ІХС констатували більш тривалий перебіг ХГП, більшу кількість зубів із патологічною рухомістю та видалених зубів, що, відповідно, призвело до більших дефектів зубних рядів. Про виражені патологічні зміни у тканинах пародонта на тлі ІХС свідчать

значення глибини пародонтальних кишень, втрати епітелійного прикріплення та рецесії ясен, які у хворих на ІХС були достовірно вищі ($p < 0,05$).

У підрозділі 3.3 представлено результати індексної оцінки стану тканин пародонта у хворих на ІХС із врахуванням гендерного розподілу. Аналіз показників пародонтологічних індексів показав, що у хворих на ХГП та ІХС був більш виражений ступінь запальних змін у пародонті, ніж у осіб із ХГП без ІХС, що підтверджується вищими значеннями індексу РМА, індексу кровоточивості РВІ та індексу PSR ($p < 0,05$). Результати визначення стану гігієни порожнини рота в учасників дослідження показали незадовільний рівень гігієни у обох групах порівняння ($p > 0,05$).

У підрозділі 3.4 вивчено особливості мікробіоти вмісту пародонтальних кишень у хворих на ХГП та ІХС. Встановлено, що у хворих на ХГП та ІХС, частіше виявляли наступні пародонтопатогени: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium spp.*, які є достовірно асоційовані із ІХС ($p < 0,05$).

У підрозділі 3.5 представлено результати показників ліпідного обміну у хворих на ХГП та ІХС. Отримані дані вказують на наявність взаємозв'язку рівня проатерогенних ліпопротеїнів плазми крові із прогресування ХГП. Відповідно, при збільшенні ступеня тяжкості ХГП збільшується рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності плазми крові ($p < 0,05$).

Зауваження до розділу 3.

Посилання на рисунок 3.1 знаходиться після розміщеного рисунку на сторінці 87.

Розділ 4 «Результати електронно-мікроскопічного методу дослідження тканин ясен» присвячений поглибленому вивченню ультраструктурних особливостей слизової оболонки ясен при ХГП на тлі ІХС. Розділ написаний на 34 сторінках, проілюстрований 35 рисунками та складається із трьох підрозділів.

У *підрозділі 4.1* описано ультраструктуру слизової оболонки ясен осіб із клінічно здоровим пародонтом.

У *підрозділі 4.2* вивчено особливості ультраструктурних ушкоджень слизової оболонки ясен хворих на ХГП без соматичних захворювань.

У *підрозділі 4.3* на основі знань норми та порушень ультраструктури слизової оболонки ясен при ХГП вивчено особливості патологічних змін та процесів у слизовій оболонці ясен у хворих на ХГП на тлі ІХС. Таким чином, за допомогою методу електронної-мікроскопії виявлено зміни слизової оболонки ясен у всіх її верствах та, в першу чергу, гемомікроциркуляторному руслі. Зміни локального кровообігу представлені звуженням або дилатацією гемокапілярів та зміною їх структури, зокрема наявністю дезорганізованого субендотеліального простору та гіпертрофованими ендотелійними клітинами. Прояви гіпоксії у тканинах пародонта також є наслідком порушення реологічних властивостей крові у мікросудинах, у тому числі накопиченні гіперагрегатів еритроцитів у просвітах гемокапілярів та гіперкоагуляцією плазми. Наявність вказаних патологічних процесів створює дефіцит забезпечення тканин киснем та формування склеротичних та некротичних змін в тканинах пародонта.

Зауважень до розділу 4 немає.

У **розділі 5** «Оцінка ефективності місцевого і загального лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у хворих на ішемічну хворобу серця із застосуванням статинів» представлено результати клінічних спостережень вивчення ефективності медикаментозного засобу на основі статину та розпрацьованої схеми комплексного лікування і профілактики ХГП у пацієнтів із ІХС. Розділ викладений на 31 сторінці, складається із 5 підрозділів, проілюстрований 15 таблицями та 5 рисунками.

У *підрозділі 5.1* автор наводить характеристику основних фармакологічних властивостей та компонентів вперше розпрацьованої екстемпоральної гелевої композиції, яка містить активну субстанцію

аторвастатину кальцію. Вказаний лікарський засіб призначений для місцевого використання на ясна у вигляді пародонтальних пов'язок.

Підрозділ 5.2 описує результати проведеного дослідження визначення подразнювальної дії гелевої композиції. Відповідно до критеріїв оцінювання гелева композиція на основі статину має слабку подразнювальну дію та не спричиняє негативних ефектів на слизовій оболонці ясен, тому може застосовуватись в пародонтології для лікування дистрофічно-запальних та запальних захворювань тканин пародонта.

У *підрозділі 5.3* наведені дані визначення антимікробної дії гелевої композиції, що містить статин. Встановлено, що вказаний медикаментозних засіб проявив антимікробну активність щодо аеробних та анаеробних мікроорганізмів, що були виділені із пародонтальних кишень у пацієнтів із ХГП.

У *підрозділі 5.4* представлено результати клінічної та індексної оцінки заходів загального та місцевого лікування ХГП із використанням гелевої композиції на основі статину. Встановлено, що у пацієнтів, яким проводили лікування згідно розпрацьованої схеми спостерігали достовірне покращення клінічного стану м'яких тканин пародонта, що характеризувалося статистично нижчими значеннями показників глибини пародонтальних кишень, ступеня запалення ясен за індексом РМА та кровоточивості за індексом РВІ у порівнянні із пацієнтами, яким проводили лікування за традиційними протоколами ($p < 0,05$).

У *підрозділі 5.5* автор наводить дані клінічної ефективності комплексу вторинних профілактичних заходів спрямованих на запобігання рецидиву ХГП у хворих на ІХС. Пацієнтам, окрім рекомендацій та підбору засобів індивідуальної гігієни порожнини рота, додатково через 1 місяць призначали гелеву композицію. Встановлено, що повторне застосування гелевої композиції сприяло попередженню рецидиву ХГП та стабілізації патологічного процесу в тканинах пародонта у віддалені терміни. Таким чином, при оцінці пародонтального статусу пацієнтів із ХГП та ІХС, у яких

застосовували запропонований лікувально-профілактичний комплекс, через 6 місяців спостерігали відсутність погіршення показників глибини пародонтальних кишень, індексів РМА та РВІ у порівнянні із відповідними показниками безпосередньо після проведеного лікування ($p>0,05$).

Зауваження до розділу 5.

1. Слід розширити підписи до таблиці 5.2.
2. Деякі рисунки розміщені не одразу після посилання, що затруднює сприйняття матеріалу.

«Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написаний на 15 сторінках друкованого тексту. У цій частині роботи дисертантом проаналізовано і підсумовано результати проведеного дослідження з точки зору наукової новизни та практичної цінності. Отримані власні дані обговорювались у контексті порівнянні із результатами досліджень інших авторів.

На підставі отриманих результатів дослідження сформульовано 7 **висновків**, які є достатньо обґрунтованим, містять положення наукової новизни, відображають основний зміст роботи та найбільш значимі результати дисертаційного дослідження.

Список використаних джерел оформлений згідно вимог.

Завершується робота додатками, що містять список опублікованих праць за темою дисертації, перелік науково-практичних конференцій та конгресів, на яких представлено основні положення дисертаційної роботи, та 6 актів впровадження.

Дисертаційна робота оформлена згідно вимог академічної доброчесності та не містить елементів плагіату. Ідеї, результати та тексти інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Загальні зауваження до дисертаційної роботи:

1. По тексту зустрічаються окремі речення, які є надто об'ємні, що утруднює сприйняття матеріалу.

У плані дискусії прошу відповісти на наступні запитання:

1. Чи враховували Ви та виключали із дослідження вплив неякісних ортопедичних конструкцій на стан тканин пародонта?
2. Чи спостерігали Ви відмінності у клінічній картині захворювань пародонта у залежності від тривалості ІХС та тривалості прийому препаратів?
3. Чим Ви можете пояснити те, що ХГП ІІІ ступеня тяжкості та ІХС зустрічалися у чоловіків майже в 3 рази частіше, ніж у жінок?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Скибчик О.В. «Оптимізація профілактики та комплексного лікування генералізованого пародонтиту із використанням статинів у хворих з ішемічною хворобою серця» відповідає вимогам «ПОРЯДКУ присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р. та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 «Стоматологія» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

завідувач кафедри ортодонтії

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького,

доктор медичних наук, професор



Підпис

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Чухрай Н.Л.