РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Бежук Юлії Андріївни
«Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту» представлену на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»

Актуальність теми дисертації. Запальні захворювання тканин пародонта визнані домінуючими у загальній структурі патологічних процесів порожнини рота. Згідно даних ВООЗ високий рівень гінгівіту і пародонтиту простежується однаковою мірою як в дорослих пацієнтів так і у підлітків та осіб молодого віку. Взаємозв'язок патологічних процесів, що відбуваються у тканинах пародонту та глотки, має велике значення з огляду на схожість їх етіологічних та патогенетичних ланок. Зазначені процеси можуть бути причиною порушення рівноваги між умовно-патогенною мікрофлорою і місцевими та загальними чинниками імунного захисту та зумовлювати розвиток інфекційних та запальних захворювань. Рекурентний тонзиліт також широко спостерігається в усіх вікових групах і посідає одне з перших місць у структурі ЛОР-патології. Незважаючи на те, що у рамках сучасного фармацевтичного ринку представлена велика кількість препаратів для місцевого лікування запальних захворювань тканин пародонта і патології ротоглотки, все ж не втрачає актуальності розробка патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних схем із залученням препаратів, які б вплинули на зменшення рецидивів та впливали на забезпечення стійкої ремісії патологічного процесу в тканинах пародонта.

Таким чином, дисертаційна робота Бежук Ю. А. є актуальною для вирішення науково-практичного завдання, яке присвячене підвищенню ефективності комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта при рекурентному тонзиліті у пацієнтів. Отже, вибір дисертанткою теми є цілком виправданим, а актуальність та своєчасність роботи не викликає сумніву.

Мета роботи. Метою дослідження було підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта при рекурентному тонзиліті з позицій імунологічних аспектів.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи Бежук Ю.А., що розглядається не викликає сумнівів, оскільки уточнено та доповнено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту. Проведено аналіз мікробіоценозу вмісту задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, ясенної боріздки, який продемонстрував превалювання бета-гемолітичних стрептококів та мікроорганізмів в означених тканинах пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту. Доповненння наукових даних щодо стану мукозального імунітету у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту полягало у виявленні порушень імунних механізмів та суттєвої місцевої стимуляції майже усіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету.

Вперше розпрацьовано екстемпоральну пародонтальну гелеву композицію на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД) для місцевого лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту. Оцінено ефективність розробленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів, із включеною гелевою композицією щодо хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту.

Дослідження фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії запропонованої композиції в умовах клітинних культур *in vitro* показало зниження вмісту прозапальних чинників: інтерлейкіну-1β та імунних комплексів, а також продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, таким чином стимулюючи продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Результати клінічного спостереження дозволили автору виявити в основній групі виражену клінічну ефективність лікувально-профілактичного комплексу з додатковим використанням пародонтальної гелевої композиції на

основі гіалуронату натрію та декаметоксину, яка, завдяки високим антимікробним властивостям, дозволяє уникнути системного призначення антибіотиків та протизапальних нестероїдних препаратів при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонту та ротоглотки, забезпечуючи ремісію у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.

Практичне значення одержаних результатів. Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальну роботу та навчальний процес кафедри терапевтичної стоматології, кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО та кафедри оториноларингології ЛНМУ імені Данила Галицького, а також Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня».

Репрезентативність результатів. Дослідження базується на вдалому плануванні наукових досліджень із застосуванням комплексного підходу, використанні сучасних методик, достатній кількості та тривалості спостережень, адекватній статистично-математичній обробці отриманих результатів, що дозволило ґрунтовно аргументувати положення та висновки дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради. За змістом дисертаційна робота Бежук Ю. А. на тему: «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту», представлена на здобуття ступеня доктора філософії повністю відповідає спеціальності 221 Стоматологія.

Аналіз змісту дисертації. Дисертація викладена на 216 сторінках, з яких 147 сторінок основного тексту, який складається з вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів та висновків. Список використаних джерел включає 273 найменувань, з яких 69 кирилицею та 204 латиницею, і додатки. Робота ілюстрована 28 таблицями та 27 рисунками.

У вступі наведені дані про актуальність дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, висвітлені мета та завдання досліджень, наукова новизна одержаних результатів, їх практична значимість, відомості про апробацію результатів дисертації та публікації.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології» .

Для досягнення мети дисертаційної роботи автором сформульовано 5 завдань. Визначені завдання чіткі та дають можливість повною мірою розкрити зміст дисертаційної роботи, що виконана.

Розділ 1 «СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНОЇ З РЕКУРЕНТНИМ ТОНЗИЛІТОМ». Цей розділ містить 3 підрозділи та викладений на 25 сторінках друкованого тексту. Дисертантка на підставі аналізу літературного огляду обґрунтовує вибір теми дослідження. Аналізує сучасне бачення науковців світового рівня стосовно широкого розповсюдження запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта. Здійснено огляд розмаїття клінічних форм захворювань тканин пародонта і їх залежності від рівня вірулентності бактерій, зокрема їх кількісного та якісного складу, та спроможності проникати у тканини, а також індивідуальної імунної відповіді та ролі екзо- і ендогенних факторів Літературні джерела, опрацьовані авторкою, повністю відповідають тематиці дисертації. Розділ легко сприймається, побудований послідовно і логічно. Результати розділу відображені в 6 публікаціях у наукових фахових виданнях України та матеріалах міжнародної науково-практичної конференції. Зауважень до розділу немає. Розділ заслуговує позитивної оцінки.

Розділ 2 «ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ» викладений на 16 сторінках друкованого тексту, складається з 8 підрозділів та містить 2 таблиці.

У розділі представлена інформація про загальну характеристику груп обстежених пацієнтів, клінічні методи дослідження, мікробіологічні дослідження, імунологічні дослідження, визначення антимікробної активності запропонованої фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину, розпрацювання алгоритму лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту, способи лікування хворих основної та порівняльної груп, статистичні методи обробки отриманих даних. Дослідження проведені із дотриманням етичних принципів виконання наукових медичних досліджень за участю людини Розділ містить програму досліджень, яка відповідає меті та завданням дослідження. У доступній для сприйняття формі викладені методики досліджень. Усі застосовані методи є сучасними та високоінформативними, описані чітко та доступно. Статистичні методи дослідження визначають достовірність отриманих дисертанткою результатів та відповідають структурі вибірки. Зауважень до розділу немає.

Розділ 3 «РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ ДО ЛІКУВАННЯ» викладений на 19 сторінках друкованого тексту, складається з 2 підрозділів та містить 11 рисунків і 6 таблиць. У розділі висвітлено порівняння клінічної симптоматики хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів із рекурентним тонзилітом з особами з хронічним катаральним гінгівітом, що не обтяжені тонзилярною патологією. Це дозволило авторці виявити особливості, які підтверджують безсумнівний вплив рекурентного тонзиліту на перебіг запальних захворювань тканин пародонта. Про це свідчило достовірне збільшення кровоточивості, болючості, гіперемії та набряклості тканин ясен на тлі рекурентного тонзиліту, порівняно із даними у пародонтологічних хворих без даного соматичного захворювання однакового віку. Також встановлено, що присутність рекурентного тонзиліту та уражень тканин пародонта взаємообтяжують одночасний перебіг один одного, що підкреслюється

виразнішою суб'єктивною і об'єктивною симптоматикою перебігу як рекурентного тонзиліту, так і катарального гінгівіту.

Розділ важливий в теоретичному і практичному аспектах. Викладення матеріалу послідовне, логічне, розділ достатньо ілюстрований рисунками та таблицями. Зауважень до розділу немає. Результати досліджень представлено в 1 публікації.

Розділ 4 «РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ» викладений на 15 сторінках друкованого тексту і містить 2 підрозділи, 4 рисунки та 5 таблиць. В даному розділі описані результати досліджень особливостей біотопу задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту та особливостей місцевого і загального імунного статусу у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту розвитку хронічного катарального гінгівіту у осіб із рекурентним тонзилітом.

Встановлено суттєві порушення мікробіому ротової порожнини та мигдаликів із формуванням дисбіозу при асоціації ЛОР-патології та патології тканин пародонта. У мікробному пейзажі ясенної боріздки, задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим з рекурентним тонзилітом, превалювали бета-гемолітичні стрептококи. Кількість золотистого стафілококу у мікробіоценозах пацієнтів з поєднаною патологією складала близько 60%. Представники нормоценозу *Str. mutans* та *Str. salivarius* були виявлені у біотопах задньої стінки глотки та піднебінних мигдаликів у найменшій кількості. Особливістю біотопів задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту була наявність синьогнійної палички. У близько 20% пацієнтів було виділено збудник тонзилітів, фарингітів, синуситів та паратонзилярних абсцесів. Простежено порушення імунних механізмів у пацієнтів із хронічним

катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту та виявлено суттєву місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету. Отримано дані про негативні зміни цитокінової регуляції при поєднанні оториноларингологічних та пародонтологічних захворювань. Результати досліджень 4 розділу представлено у 4 публікаціях. Подані таблиці достатньо інформативні і відображають великий об'єм матеріалу. Зауважень до розділу немає.

Розділ 5 «РЕЗУЛЬТАТИ ОБГРУНТУВАННЯ РОЗПРАЦЮВАННЯ І ДОКЛІНІЧНИХ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ГКГНД У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ» викладений на 23 сторінках друкованого тексту, містить 3 підрозділи, 10 таблиць та 3 рисунки. Даний розділ є надзвичайно важливим в дисертаційній роботі. Результати досліджень були переконливим підгрунтям для розробки ефективного комплексу консервативної терапії запальних процесів у пародонті на тлі рекурентного тонзиліту. Розроблено склад і технологію лікарського засобу у формі гідрогелю для місцевого лікування хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту – екстемпоральна пародонтальна гелева композиція на основі гіалуронату натрію та декаметоксину. Враховуючи властивості активного фармацевтичного складника, передбачається, що гідрогель в клінічних умовах буде чинити протимікробну, протизапальну дію, репаративну та незначну знеболювальну дію. Результати досліджень підтвердили антимікробну активність гелю щодо бактерій та грибів, виділених з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту. При дії основних складників розпрацьованої гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину клітини піднебінних мигдаликів, що були хірургічним шляхом отримані від пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту, суттєвих змін у концентрації α і γ-інтерферонів не було виявлено. Під впливом гелевої композиції знижувався вміст прозапальних чинників:

інтерлейкіну-1β та імунних комплексів. Разом з тим гелева композиція стимулювала продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, стимулюючи таким чином продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу. У розділі подано виокремлені наступні вимоги до розпрацьованої екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції та етапи створення для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Розділ інформативний, чітко відображає результати проведених досліджень. Принципових зауважень до розділу немає. Зустрічається абревіатура, яка не відображена у переліку умовних позначень та скорочень. Результати досліджень розділу представлено у 2 публікаціях.

Розділ 6 «РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ НА ТЛІ РЕКУРЕНТНОГО ТОНЗИЛІТУ» викладений на 19 сторінках друкованого тексту, містить 3 підрозділи, 5 таблиць та 8 рисунків. У розділі представлено результати спостережень, які дозволяють зробити припущення, що застосування розпрацьованого комплексу для лікування хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом призвело до значного покращення індексних оцінок у всі терміни спостереження, зменшення напруження ланок місцевого та системного гуморального імунітету. Відзначали суттєве зменшення рівня імуноглобуліну класу sIgA. Вміст імуноглобулінів класів M, G, A та E у сироватці крові, включаючи реагіновий вид достовірно зменшився у обох групах, проте в основній групі значення були нижчими, ніж у групі порівняння, що вказувало на зниження сенсибілізації даної категорії пацієнтів. Зниження концентрації прозапального інтерлейкіну-1β у пацієнтів основної групи відбувалось відразу після лікування та продовжувалося через 1 міс. та через 6 міс. після лікування. Відбувалось також зниження регуляторного противірусного – γ-інтерферону відразу після лікування та впродовж 1 міс. та через 6 міс. після лікування. Ці результати засвідчували зниження мікробно-вірусного навантаження на

слизову оболонку тканин ясен та лімфоїдну тканину піднебінних мигдаликів. Разом з тим зниження циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування у 2,7 рази та імунних комплексів у ротоглотковому секреті – у 1,5 рази, як одних з важливих патогенетичних чинників розвитку хронічного катарального гінгівіту, вказувало на згасання запального процесу та ефективність проведених терапевтичних заходів. У групі порівняння також зафіксовано зменшення рівнів імунних комплексів у сироватці крові та ротоглотковому секреті, проте діапазон коливань був меншим: циркулюючих імунних комплексах – у 1,7 рази, імунних комплексах – у 1,3 рази. Результати досліджень представлено в 1 публікації. Зауважень до розділу немає.

«Аналіз та узагальнення отриманих результатів досліджень» викладений на 18 сторінках друкованого тексту та візуалізовано 1 рисунком. У розділі проведене ґрунтовне обговорення результатів досліджень, що використовуються у дисертаційній роботі. Проведене дослідження підтверджує високу терапевтичну результативність лікувально-профілактичного комплексу, що включав розпрацьовану гелеву композицію на основі гіалуронату натрію та декаметоксину, яка може бути рекомендована як місцевий екстемпоральний медикаментозний засіб для лікування та профілактики у пацієнтів з хронічнім катаральним гінгівітом, асоційованим рекурентним тонзилітом.

Отже, дисертаційна робота Бежук Юлії Андріївни на тему: «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту», викликає наукове зацікавлення та має беззаперечне практичне значення.

Висновки. У висновках викладено здобуті у дисертації найбільш важливі наукові та практичні результати, які висвітлюють успішне вирішення поставлених здобувачем наукових завдань.

Список використаних джерел займає 30 сторінок і містить 273 найменувань, з яких 69 кирилицею та 204 латиницею. Список використаних літературних джерел оформлений згідно вимог.

Додатки. Наявні 8 додатків, які містять інформацію щодо друкованих робіт здобувача та інформації щодо конференцій, на яких викладені основні положення дисертації та акти впровадження результатів наукових досліджень у лікувальну роботу та навчальний процес.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, з них – 4 статті включені у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, яке включене до міжнародної наукометричної бази Scopus, 10 – у збірниках матеріалів наукових конференцій.

Дисертаційна робота оформлена з дотриманням вимог доброчесності та не містить запозичень інших авторів. Отримані результати досліджень достатньою мірою оприлюднені у 15-ти друкованих працях. Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає, проте виявлено деякі орфографічні помилки та невеличкі погрішності, які не впливають на позитивну оцінку роботи Бежук Ю.А.

При ознайомлені з роботою виникли деякі запитання:

1.Чи можна рекомендувати, запропонований Вами гель при інших формах гінгівіту і чи можна застосовувати його у вагітних?

2.Як довго може тривати терапія при гінгівіті із застосуванням розпрацьованої Вами гелевої композиції?

3. Чи Ви враховували ступені збільшення мигдаликів при рекурентному тонзиліті у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту?

Висновок

Дисертаційна робота Бежук Юлії Андріївни. на тему: «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту», відповідає вимогам ПОРЯДКУ, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 із змінами та

доповненнями від 12 січня 2022 року, до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Робота є завершеною науковою працею, що виконана здобувачем особисто, має наукову новизну, теоретичне та практичне значення. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення клінічних, мікробіологічних та імунологічних досліджень у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим з рекурентним тонзилітом, і запропоновано вирішення актуального завдання – підвищення ефективності профілактики та лікування хронічного катарального гінгівіту у даної категорії пацієнтів. Основні результати дисертаційної роботи представлені у достатній кількості наукових публікацій, які розкривають зміст дисертації, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 221 Стоматологія з галузі знань 22 Охорона здоров'я.

Рецензент:
доцент кафедри
терапевтичної стоматології,
пародонтології та стоматології
факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
кандидат медичних наук, доцент Оксана СЛАБА

Підпис

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ * ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО * 02010793