

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу Штибеля Назара Володимировича «Підвищення ефективності загоєння порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи шляхом застосування ударно-хвильової терапії», яка представлена в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.023 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»

### **Актуальність теми дисертаційної роботи.**

Дефекти нижньої щелепи є поширеним патологічним станом, що виникає у пацієнтів після перенесених операцій з приводу злоякісних та доброякісних новоутворень, бісфосфонатних остеонекрозів, хронічного остеомієліту і травм. В останні роки також збільшилась кількість пацієнтів з дефектами і деформаціями обличчя, спричиненими вогнепальними пораненнями в ході військового конфлікту на сході України, як серед військових, так і серед цивільного населення, що погіршує їх якість життя. Все це вказує на актуальність та важливе медико-соціальне значення обраної дисертантом теми.

Загальні принципи заміщення кісткових дефектів нижньої щелепи є незмінними вже багато десятиліть, однак, до сьогодні лікування цієї складної категорії хворих виявляється недостатньо ефективним в значному відсотку випадків. Враховуючи недосконалість та певні об'єктивні обмеження існуючих традиційних методів лікування, в останні роки було запропоновано низку альтернативних підходів, нових способів лікування, та технічних рішень, спрямованих на вирішення існуючих проблем. Зокрема це використання аутологічних клітинних концентратів, біологічних, фармакологічних та особливо фізичних методів впливу на остеоіндуктивну ланку, роль яких у медицині і стоматології невпинно зростає.

Розробкою та удосконаленням фізичних методів впливу на остеорепаративні процеси займаються вчені багатьох країн світу та в Україні зокрема. Автори вказують на потенційну можливість поєднання традиційних методів заміщення порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи із використанням ударно-хвильової терапії з метою оптимізації і впливу на остеоіндуктивну ланку репаративного остеогенезу.

Розгляду саме цього важливого питання присвячена дисертаційна робота Назара Штибеля.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Пошук, впровадження і шляхи удосконалення методів діагностики та лікування запальних, травматичних процесів, дефектів та деформацій ЩЛД» (№ державної реєстрації 0115U000046, шифр 10.01.001.15). Автор був безпосереднім виконавцем окремого фрагменту зазначеної науково-дослідної роботи.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується достатнім репрезентативним обсягом обстеження як на експериментальному, так і клінічному етапах. Достовірність одержаного результату зумовлена адекватністю загального методичного підходу, достатньою кількістю лабораторних тварин (27 самців кролів), використаних даних архівних матеріалів (1275 історій хвороб) та обстежених хворих (36 осіб), використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи. Сформульовані у дисертації положення та висновки базуються на ретельному статистичному опрацюванні фактичного матеріалу, наведеного у роботі.

Найважливіший у дисертації ілюстративний матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень та містить необхідну наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості літературних джерел для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки базуються на результатах власних досліджень та достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях.

У цілому отримані результати та проведений автором статистичний аналіз є коректними, добре аргументованими, на їх підставі автором сформульовано висновки та практичні рекомендації, які ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають як науково-теоретичне, так і практичне значення.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Проведений дисертантом комплекс експериментальних і клінічних досліджень дозволив вперше описати в динаміці структурні гістологічні зміни та провести гістоморфометричний аналіз кісткового регенерату, отриманого після застосування радіальних ударних хвиль в умовах експерименту. Вперше

застосовано екстракорпоральну ударно-хвильову терапію клінічно на нижній щелепі пацієнтів з метою оптимізації процесу загоєння післяопераційних порожнинних кісткових дефектів. Розширено також можливості нівелювання похибок при використанні конусно-променевої комп'ютерної томографії для порівняння оптичної щільності, а відтак вперше описано позитивні рентгенологічні зміни ділянки порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи після аплікацій екстракорпоральної ударно-хвильової терапії. Автором вперше визначено потенціал екстракорпоральної ударно-хвильової терапії в оптимізації процесу загоєння в залежності від характеру кісткової основи порожнинних кісткових дефектів.

### **Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.**

В процесі виконання дисертації поглиблені знання про вплив екстракорпоральної ударно-хвильової терапії на зубо-щелепну систему та вивчено її вплив на загоєння післяопераційних порожнинних кісткових дефектів на нижній щелепі. Також надано порівняльну характеристику різним протоколам застосування ударно-хвильової терапії в залежності від кількості імпульсів, їхньої потужності, кратності сеансів та матеріалу, яким виповнено дефект.

Визначено найпоширеніші методи фізичної стимуляції репаративного остеогенезу, що є доступними для практикуючих лікарів на сьогодні, їхні переваги та недоліки при застосуванні в клініці щелепно-лицевої хірургії.

Дисертантом обґрунтовано можливості нівелювання похибок при використанні конусно-променевої комп'ютерної томографії для порівняння якості кісткової тканини, що має вагоме значення для планування наступної хірургічної і/або ортопедичної реабілітації пацієнтів.

В дисертації вперше описано гістологічні та гістоморфометричні зміни кісткового регенерату при загоєнні кісткових дефектів в залежності від ділянки дефекту при виборі диференційованих протоколів лікування із застосуванням екстракорпоральної ударно-хвильової терапії. Виявлено, що під впливом даного методу загоєння відбувалось без формування хондроїдної тканини, з незначно вираженим запаленням та заміщенням дефектів зрілою кістковою тканиною із формування кортикальної пластинки у субперіостальній третині.

Розпрацьовано протокол застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії в ділянці нижньої щелепи при лікуванні порожнинних кісткових дефектів в залежності від особливостей стінок дефекту.

Спростовано ефективність застосування екстракорпоральної ударно-хвильової терапії з метою профілактики вертикальної та горизонтальної втрати альвеолярного краю.

Запропонований метод оптимізації загоєння післяопераційних порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи вирішує низку важливих завдань, зокрема відновлення анатомічної цілісності щелепних кісток, фізіологічно правильний розподіл навантаження на нижню щелепу, забезпечення кісткової пропозиції належної якості, що може бути використана як реципієнтна ділянка при встановленні дентальних імплантатів для реабілітації зубо-щелепної системи пацієнтів.

Написання дисертаційної роботи завершено наданням конкретних практичних рекомендацій, які можуть бути впроваджені в практичну діяльність.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

Матеріали дисертації на різних етапах виконання роботи були представлені й обговорені на фахових науково-практичних конференціях різних рівнів, що підтверджено відповідними публікаціями. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 5 робіт - у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та включені до міжнародних наукометричних баз даних, 1 стаття у зарубіжному виданні, проіндексованому Web of Science, 8 публікацій у збірниках наукових праць та матеріалах конференцій (з них 2 – у іноземних).

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.**

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (Довідка № 393/2020 від 15 вересня 2020 р.). Текст представлених матеріалів дисертації Штибеля Н.В. «Підвищення ефективності загоєння порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи шляхом застосування ударно-хвильової терапії» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

### **Загальна характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота написана українською мовою, загальним обсягом 158 сторінок комп'ютерного тексту. Робота побудована за традиційною структурою, складається із анотацій українською і англійською мовами, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 127 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 22 таблицями, 42 рисунками та 8 формулами. Список використаних джерел включає 200 найменувань, з них 51 – кирилицею, 149 – латиницею. Загальний обсяг та структура дисертації відповідають вимогам ДАК МОН України щодо дисертаційних робіт.

У *Вступі* автор чітко та аргументовано розкриває актуальність проблеми, обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження, його зв'язок з науковими програмами. У розділі сформульовано мету роботи та завдання дослідження, розкрито наукову новизну одержаних результатів, їх теоретичне та практичне значення, відображено особистий внесок здобувача у проведенні наукових досліджень, наведені дані щодо апробації результатів дисертаційної роботи.

Даний розділ оформлений у відповідності до основних вимог ДАК МОН України та включає у себе усі пропонувані пункти та їх відповідну інтерпретацію.

*Перший розділ* присвячений огляду літератури за вітчизняними та світовими інформаційними ресурсами. Розділ представлений на 13 сторінках друкованого тексту і складається з трьох підрозділів. У першому підрозділі наведена інформація про причини виникнення, частоту, структуру, принципи класифікації післяопераційних дефектів нижньої щелепи та традиційні методи їхнього заміщення. За висновками більшості авторів, найдоступнішими для застосування в рутинній хірургічній стоматологічній практиці є матеріали на основі колагену, гідроксиапатиту, а також їх поєднання.

Другий підрозділ присвячений характеристиці сучасних методів фізичного впливу на процеси репаративного остеогенезу. Третій підрозділ присвячено механізмам впливу та ефектам застосування ударно-хвильової терапії, зокрема в стоматології. Автор аналізує основні переваги, недоліки та межі застосування технології.

Загалом, розділ написаний цікаво, лаконічно. Повно і вичерпно відображено сучасний стан проблеми лікування дефектів нижньої щелепи та перспективи подальшого розвитку вказаного напрямку. Завершується резюме, яке об'єднує та узагальнює наведену інформацію, наведену у трьох підрозділах, та обґрунтовує доцільність проведення дисертаційного дослідження.

В наступних двох розділах дисертації описані застосовані методи досліджень на експериментальному та клінічному етапах виконання роботи.

Другий розділ *«Матеріали та методи експериментальних досліджень»* представлений на 18-ти сторінках і включає 6 підрозділів, в яких послідовно відображений весь процес експерименту. Обґрунтовано вибір конкретної тваринної моделі - порожнинного кісткового дефекту в ділянці діастеми нижньої щелепи кроля, наведено його переваги над відомими на сьогодні аналогами. Поетапно описано моделювання порожнинних кісткових дефектів. Описані техніки аналгоседації та місцевого знечуження лабораторних тварин, покроковий хірургічний протокол та післяопераційний супровід. У третьому підрозділі обґрунтовано та описано протокол аплікацій екстракорпоральної ударно-хвильової

терапії в умовах тваринного експерименту. Для кращої провідності ударних хвиль був використаний гель «ЕСО Super gel 260» (Італія). Четвертий підрозділ присвячений методиці проведення променевих досліджень – конусно-променевої комп'ютерній томографії. Окрім детального опису методики, в підрозділі виведені формули для нівелювання похибок при вимірюванні щільності кісткової тканини. У п'ятому підрозділі описано техніку виготовлення гістологічних препаратів та методику гістоморфометричного аналізу в програмному середовищі ImageJ. Останній підрозділ висвітлює методи статистичних обрахунків, які були проведені в програмному середовищі StatSoft Statistica 10 із використанням методів описової статистики.

Третій розділ «*Матеріали та методи клінічних досліджень*» викладений на 10 сторінках, складається із 4 підрозділів. На початку описано методологію ретроспективного аналізу 1275 історій хвороб пацієнтів із порожнинними кістковими дефектами щелеп. Другий підрозділ присвячено загальній характеристиці клінічних спостережень: охарактеризовано вибірку пацієнтів, операційні протоколи та критерії оцінки загального та місцевого статусу пацієнтів у післяопераційному періоді. У третьому підрозділі лаконічно окреслені умови, що дозволяють проведення ударно-хвильової терапії пацієнтам у післяопераційному періоді. Також наведений протокол застосування ударно-хвильової терапії в ділянці порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи у пацієнтів.

Останній, ключовий підрозділ даного розділу, присвячений детальному опису методики проведення конусно-променевої комп'ютерної томографії та аналізу отриманих сканувань на платформі програми Ez3D Plus 1.2.6.20 (Vatech, Південна Корея) та ImageJ версії 1.52a (НИН, США). На основі томограм проводилась кількісна (визначення товщини та відносної площі регенерату, рівня втрати маргінальної кісткової тканини) та якісна (визначення оптичної щільності та характер гістограм щільності) оцінка регенерату в ділянках з відмінними характеристиками стінок порожнинних дефектів.

Всі застосовані методи дослідження на експериментальному та клінічному етапах є інформативними, сучасними і дозволяють отримати репрезентативні результати, забезпечуючи їх доказовість. Розділи добре ілюстровані, що спрощує сприйняття об'ємного матеріалу.

Незважаючи на те, що розділи надмірно структуровані, детальні, саме це дозволяє одержати чітке уявлення про весь спектр застосованих методик та структуру дослідження в цілому.

Результати власних досліджень представлені у наступних двох розділах дисертації.

Четвертий розділ *«Результати експериментальних досліджень»* викладений на 16 сторінках, складається із 2 підрозділів та завершується короткими проміжними висновками. У першому підрозділі автор описує динаміку рентгенологічних змін кісткової тканини у субперіостальній, середній та базальній частинах кісткового дефекту на тваринній моделі. При оцінці оптичної щільності кісткової тканини та аналізі 3d моделей порожнинних кісткових дефектів отриманих у вигляді 3d реформату виявлено відновлення анатомічної цілісності нижньої щелепи у 75% спостережень в групі тварин, що отримували аплікації ударно-хвильової терапії зі зростаючим тиском на фронті ударної хвилі. Водночас, відсутність ознак заміщення дефектів радіологічно щільними тканинами в групі контролю свідчить про отримання дефектів критичного розміру.

У другому підрозділі описано гістологічні зміни кісткового регенерату при застосуванні екстракорпоральної ударно-хвильової терапії як зі сталою величиною максимального тиску на фронті хвилі, так і зі зростаючою. Виявлено, що при застосуванні ударно-хвильової терапії за різними протоколами загоєння протікало без формування хондроїдної тканини, з незначно вираженим запаленням та заміщенням дефектів зрілою кістковою тканиною на останньому терміні спостереження. У зразках групи тварин, які отримували аплікації зі зростаючим тиском на фронті ударної хвилі спостерігалось формування кортикальної пластинки у субперіостальній третині, коли дефекти в групі зі сталим тиском були заміщені лише трабекулярною кістковою тканиною. Автором вперше описано гістоморфометричні зміни при загоєнні кісткового дефекту залежно від ділянки дефекту при виборі персоналізованих протоколів лікування. Встановлено, що тканини в ділянці кісткових дефектів у тварин, які отримували аплікації ударно-хвильової терапії в післяопераційному періоді, на різних порівнюваних етапах були більш зрілими та гістологічно спорідненими до інтактних тканин у порівнянні із контролем.

Матеріал, представлений у розділі, дуже цікавий. Розділ написаний доступно, багато і якісно ілюстрований. Завершується коротким висновком. Основні результати експериментального етапу досліджень висвітлено в 11 публікаціях.

П'ятий розділ *«Результати клінічних досліджень»* представлений на 21 сторінці і складається із 3 підрозділів. У першому підрозділі автор, на підставі результатів ретроспективного аналізу, характеризує поширеність та структуру захворюваності у пацієнтів із порожнинними кістковими дефектами щелеп, протоколів операційних втручань. Встановлено, що найчастіше зустрічались дефекти великого (>8 мм) та середнього (4-8 мм) розміру, а частка аугментації таких дефектів не перевищувала 46,8%, що не задовольняє сучасні вимоги до лікування порожнинних кісткових дефектів. У другому підрозділі описані зміни загального та місцевого статусу пацієнтів основної та контрольної груп у ранньому

післяопераційному періоді, що слугувало передумовою для призначення пропонованого дисертантом методу лікування.

Третій підрозділ, який є одним із ключових у роботі, присвячений дослідженню рентгенологічних змін кісткової тканини у пацієнтів після отримання 3 сеансів ударно-хвильової терапії. Автор зазначає, що отримані результати вимірювання абсолютних лінійних та похідних відносних параметрів заміщення післяопераційних дефектів щелеп кістковим регенератом різняться залежно від застосованого методу оптимізації загоєння (лише виповнення колагеновою губкою, імпрегованою гідроксиапатитом кальцію та бета-трикальцій фосфатом чи його поєднання із триразовою екстракорпоральною ударно-хвильовою терапією). Встановлено роль типу кісткової тканини, що утворює основу дефекту у динаміці його загоєння, а також обмеження можливостей пропонованого методу. Обґрунтованим є твердження автора про те, що застосування ударно-хвильової терапії у післяопераційному періоді сприяє утворенню кісткового регенерату, максимально наближеного до нативної кісткової тканини в 75-91,7% випадків.

Розділ завершується короткими висновками, що резюмують отримані результати клінічних досліджень, та посиланням на публікацію автора. Представлений матеріал інформативний, викладений цікаво, логічно, послідовно. Великий обсяг матеріалу узагальнено у вигляді таблиць, діаграм, фото, що значно полегшує його сприйняття.

Розділ «*Аналіз та узагальнення результатів дослідження*» викладений на 12 сторінках, ілюстрований 5 рисунками. Представлений матеріал являє собою підсумок теоретичної інформації, наведеної у підрозділах літературного огляду, власних напрацювань автора та систематизацію отриманих результатів. Він містить обговорення отриманих автором результатів та їхнє порівняння з існуючими напрацюваннями інших вітчизняних та світових шкіл щелепно-лицевій хірургії. Цей розділ обґрунтовує наукову новизну і практичну цінність роботи.

Приємне враження складає наведення в кінці розділу перспектив подальших досліджень можливостей застосування ударно-хвильової терапії в щелепно-лицевій хірургії.

Розділ написаний змістовно та послідовно, зауважень немає.

У 5 висновках, які базуються на отриманому фактичному матеріалі роботи, представлені її найважливіші результати, у відповідності до головної мети та завдань дослідження. Представлені також розпрацьовані автором *практичні рекомендації* щодо персоніфікованого підходу до об'єму діагностики та вибору лікувальної тактики при порожнинних кісткових дефектах нижньої щелепи в контексті відновлення анатомічної повноцінності зубо-щелепної системи.



Список використаних джерел оформлений згідно вимог ДАК МОН України, містить 200 бібліографічних посилань. Слід зазначити, що переважна більшість літературних посилань – результати сучасних досліджень.

*Додатки* включають витяг з протоколу засідання комісії з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, форма інформованої згоди пацієнта на участь в клінічному дослідженні, список публікацій автора за темою дисертації, а також Відомості про апробацію результатів дисертації.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.**

Отримані результати дослідження, які висвітлені у дисертаційній роботі, можна рекомендувати до широкого клінічного впровадження у стоматологічних відділеннях усіх рівнів. Наукові дані доцільно використовувати у навчальному процесі стоматологічних кафедр медичних закладів вищої освіти і для слухачів на післядипломному рівні освіти.

### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертаційної роботи.**

В цілому дисертаційна робота складає дуже приємне враження, написана цікаво, має логічний методологічний підхід до викладення матеріалу, багато і якісно ілюстрована. В кінці кожного розділу, у відповідності до вимог ДАК, наведений короткий підсумок та перелік публікацій, в яких висвітлені його результати. Водночас, за текстом дисертації зустрічаються описки, русизми, неточності, стилістично некоректні вислови та формулювання, оформлення матеріалу не завжди відповідає формальним вимогам до дисертацій. Зокрема, це стосується бібліографічного опису джерел літератури, назв підрозділів, нумерації таблиць та рисунків та ін.

Вказані побажання та зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

В процесі ознайомлення з роботою до автора виникли деякі запитання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Процеси дії ударних хвиль на біологічні тканини ще не повністю зрозумілі, особливо стимулюючий вплив на кісткову тканину. Що, на Вашу думку, за результатами виконаного дисертаційного дослідження, є ключовим в

механізмі впливу даного методу лікування на темпи і морфофункціональні особливості регенерації кісткової тканини?

2. Чи існують різні насадки до аплікатора пістолета використаного Вами апарату залежно від величини кісткового дефекту? Чи існує технічна можливість регулювання площі фокусу впливу акустичної хвилі?

3. Чи були у Вас пацієнти дитячого віку, яким призначалась методика ударно-хвильової терапії? Які особливості протоколу застосування методу в цих випадках?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Штибеля Назара Володимировича «Підвищення ефективності загоєння порожнинних кісткових дефектів нижньої щелепи шляхом застосування ударно-хвильової терапії» є завершеним самостійним науковим дослідженням, в якому наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання сучасної стоматології. Дисертація повністю відповідає паспорту спеціальності «Стоматологія» та профілю спеціалізованої вченої ради ДФ 35.600.023 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

За своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням, обґрунтованістю висновків та практичних рекомендацій, дисертація відповідає вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 та пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 року №167, а здобувач заслуговує присудження йому ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я», за спеціальністю 221 - «Стоматологія».

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. Поталчук

