

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Петрушанко Тетяни Олексіївни на дисертацію Бежук Юлії Андріївни
«Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного
катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту», подану до захисту у
спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.112, що створена відповідно до наказу
ректора Львівського національного медичного університету імені Данила
Галицького № 1505-з від 29.05.2024 року на підставі рішення Вченої ради ЛНМУ
імені Данила Галицького № ВР-5 від 29.05.2024 для розгляду та проведення
разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія»

АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Загальновизнаним є той факт, що поряд із ускладненим карієсом хронічні запальні та запально-дистрофічні хвороби пародонта є вогнищевою інфекцією, яка зумовлює розвиток стоматогенної хроніоінтоксикації, найбільш важкого патологічного стану організму, який важко діагностувати, профілакувати та ліквідовувати. У переліку потенційної вогнищевої інфекції одне із перших місць посідає саме рекурентний тонзиліт, який головує також і у структурі ЛОР-патології. Формування імунодефіцитного стану у патогенезі зазначеного тонзиліту та хронічного генералізованого запального процесу у тканинах пародонта поєднує зазначені захворювання в єдиний симптомокомплекс, при якому важливо розуміти механізми реалізації місцевої та системної імунної відповіді такого комплексу, взаємного обтяжувального впливу хронічних захворювань мигдаликів і патологічних процесів в тканинах пародонта, кооперацію мікробіоти ротоглотки і тканин ясен, що дозволить досягти ефективної курації пацієнтів поєднаною співпрацею ЛОР-лікаря та стоматолога. Оскільки дисертаційне дослідження Ю.А. Бежук присвячене підвищенню ефективності комплексного лікування та профілактики захворювань пародонта

при рекурентному тонзиліті з позицій імунологічних аспектів, воно є надзвичайно актуальним.

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» (номер державної реєстрації 0120U002131; шифр роботи ІН.30.000.004.20), а її автор Бежук Ю.А., є виконавцем окремих фрагментів даної роботи.

СТУПІНЬ ОБГРУНТОВАНOSTІ ПОЛОЖЕНЬ І ВИСНОВКІВ СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ, ЇХ ДОСТОВІРНІСТЬ І НОВИЗНА, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Сформульовані в дисертації наукові положення та висновки є обґрунтованими, вагомими, оскільки базуються на достатній кількості об'єктів та матеріалів досліджень, адекватних сучасних клінічних, рентгенологічних, мікробіологічних, біохімічних, імунологічних методах спостережень.

Реалізація мети дисертаційної роботи здійснювалась за рахунок вивчення особливостей клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту в пацієнтів з рекурентним тонзилітом, мікробіологічного спектру їх ротоглотки і ясенної боріздки, змін гуморального локального та системного імунітету. Виконані доклінічні мікробіологічні та в умовах клітинних культур *in vitro* дослідження екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію і декаметоксину. Обґрунтована та перевірена у найближчі та віддалені терміни клініко-лабораторна ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту.

У клінічних спостереженнях брала участь 128 осіб віком 19 - 40 років. Виконане клінічне обстеження 90 пацієнтів на базі ЛОР-відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня» дозволило проаналізувати поширеність та

структуру патологічних змін пародонта при верифікованому ЛОР-лікарями рекурентному тонзиліті. 85,5 % (77) обстежених осіб страждали на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ) і склали основну групу дисертаційного дослідження, тоді як 51 пацієнт із ХКГ без ознак тонзилогенних захворювань сформували порівняльну групу. Дослідження здійснювалось відповідно до вимог Комітету з Біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу» у відповідності до основних біоетичних положень Європейської конвенції із прав людини та біомедицини від 04.04.1997 та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації із етичних принципів наукових медичних досліджень із залученням людей, наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 та № 616 від 03.08.2012. Всі учасники дослідження підписували інформовану згоду на обстеження та лікування. Використані у дисертаційній роботі клініко-рентгенологічні, мікробіологічні, біохімічні, імунологічні методи дослідження належать до сучасних та інформативних методик. Вони дозволили отримати об'єктивні дані щодо патологічних змін пародонта при наявності рекурентного тонзиліту, особливостей клінічного прояву у таких умовах хронічного катарального гінгівіту, стану мікробіоценозу порожнини рота та глотки, гуморального імунітету, що слугувало основою для розпрацювання та перевірки ефективності лікувально-профілактичного комплексу для пацієнтів, що страждають на ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Статистична обробка результатів дисертаційного дослідження виконана з використанням варіаційно-статистичного методу аналізу за допомогою Microsoft Excel за загальноприйнятими методами. Оцінка достовірності розбіжностей між середніми арифметичними вибірових сукупностей здійснена на основі критерію t. Зазначені статистичні методи обґрунтували достовірність отриманих показників; їх обговорення, висновки дозволяють стверджувати про достатній рівень наукової вагомості, практичної значимості сформульованих дисертанткою наукових положень, які доповідались на десяти науково-практичних конференціях різного рівня (одна закордонна).

Ю.А. Бежук оновлені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, проаналізована роль мікрофлори та імунних порушень у патогенезі патологічних змін в організмі, обґрунтована тактика курації пацієнтів із зазначеними захворюваннями.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, серед яких 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у вітчизняному журналі, що цитується в наукометричній базі Scopus. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота вносить вагомий вклад у теоретичну та практичну стоматологію, пародонтологію, оториноларингологію, сімейну медицину. Проведені дослідження дають можливість застосування в практичній охороні здоров'я запропонованою дисертанткою схеми комплексного лікування хворих із хронічним катаральним гінгівітом та наявним рекурентним тонзилітом, звертають увагу стоматологів, пародонтологів, сімейних лікарів, отоларингологів на необхідність особливої тактики курації пацієнтів, які мають хронічні запальні процеси в яснах та рекурентний тонзиліт.

Пріоритетним у дисертаційному дослідженні є наукове обґрунтування патогенетичного лікування хворих на ХКГ із рекурентним тонзилітом із місцевим використанням на ясна екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декамтоксину, що дозволяє уникнути системного призначення антибіотиків та протизапальних нестероїдних препаратів при загостреному перебігу запального процесу в тканинах пародонта та ротоглотки, забезпечуючи ремісію у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Дисертанткою проведений аналіз мікробіоценозу вмісту задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, ясенної боріздки, що засвідчив превалювання бета-гемолітичних стрептококів, мікроорганізмів *Str. Pyogenes*, *Moraxella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rothia sp*, *A. Haemolyticum*, *S. Aureus*, фузобактерій та

Candida spp у досліджуваних біотопах пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту. Доповнено наукові дані щодо мукозального імунітету у зазначених пацієнтів, які констатували порушення імунних механізмів, місцеву стимуляцію майже всіх компонентів локального і, частково, системного гуморального імунітету.

Вперше для місцевого лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту клініко-лабораторними методами обґрунтовано ефективність застосування екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину (ГКГНД), яка в умовах клітинних культур *in vitro* сприяла зниженню вмісту прозапальних чинників: інтерлейкіну-1 β та імунних комплексів, а також продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, стимулюючи продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу.

Запропонований алгоритм лікувально-профілактичних заходів лікування ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту із використанням ГКГНД, засобів загального патогенетичного спрямування обумовив високу клінічну ефективність, яка узгоджувалась із результатами мікробіологічного та імунологічного обстеження у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Результати наукових досліджень впроваджені в лікувальну роботу та використовуються в навчально-педагогічному процесі кафедр терапевтичної стоматології; оториноларингології; терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Стоматологічного медичного центру ЛНМУ імені Данила Галицького, а також ЛОР відділення КНП «Львівська обласна клінічна лікарня».

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ

Дисертація Ю.А. Бежук побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 216 сторінках, з яких 147 сторінок основного тексту, містить 28 таблиць, 27 рисунків і складається із анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів дослідження, чотирьох розділів

власних досліджень, розділу аналіз і узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел (273 джерела, з них 204 латиницею), додатків.

У «Вступі» дисертації обґрунтування актуальності теми дослідження є переконливим, зазначений зв'язок роботи з науковими темами та участь у ній дисертанта. Мета, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробація дисертаційних матеріалів сформульовано доступно і зрозуміло.

Огляд літератури у трьох підрозділах на 25 сторінках представляє дані щодо сучасного погляду на етіологію, патогенез, особливості клінічного перебігу та лікування патології пародонта, асоційованої із рекурентним тонзилітом, звертаючи конкретну увагу на роль при цьому мікробного фактору, зміни функціонального стану піднебінних мигдаликів і тканин пародонта у реакціях системного та місцевого імунітету організму. Окремий підрозділ огляду літератури присвячений напрямкам діагностичної, лікувальної та профілактичної тактики у пацієнтів з гінгівітом на тлі тонзилогенних захворювань. За даними літератури наявний взаємозв'язок патологічних процесів, перебіг яких відбувається у тканинах пародонта і ротоглотці, має значення через подібність їх етіологічної та патогенетичної ланок, а саме зумовлене взаємодією бактерій та захисних реакцій організму. У таких умовах лікування пацієнтів із рекурентним тонзилітом та запальними захворюваннями тканин пародонта має бути скеровано на профілактику загострень. Важливим завданням, на думку дисертантки, є вибір ефективних препаратів саме місцевої дії, які мали б комплексну протимікробну, протизапальну, знеболюючу та регенерувальну дію. Інформація розділу викладена аргументовано із логічним підсумковим висновком до розділу.

В якості побажання до розділу слід зазначити доцільність власних заключень після кожного підрозділу, а не цитовані висновки наукових джерел; застосування по тексту більш коректного словосполучення «стан ясен або стан слизової оболонки альвеолярного паростка» замість «слизова оболонка ясен».

Опис об'єктів та застосованих методів досліджень, статистичної обробки отриманих результатів наведені у восьми підрозділах другого розділу. Усі підрозділи логічні за змістом та черговістю. Достатньо вагомо обґрунтований власний алгоритм лікувально-профілактичних заходів щодо ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту.

Але зайвим у розділі є опис деталізації застосованих індексних показників порожнини рота, потрібна лише їх інтерпретація. Стосовно виділення ступеня тяжкості катарального гінгівіту (легкий, середній, тяжкий) та ефективності його лікування (ремісія, стабілізація, клінічне благополуччя та ін..) за застосованою дисертанткою систематиками М.Ф. Данилевського (2004) та МХК-10 є недоречним, оскільки клінічні ступені тяжкості саме катарального гінгівіту не виділяються, а зазначені критерії ефективності лікування застосовуються для запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта.

Третій розділ дисертації містить отримані автором показники особливостей перебігу хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом із деталізованим описом у них пародонтологічного статусу. Порівняння клінічної симптоматики запальної реакції ясен у хворих із рекурентним тонзилітом з такими без ЛОР – захворювання, виявило достовірне збільшення кровоточивості, болісності, гіперемії ясен. Дисертаційними дослідженнями встановлено, що присутність рекурентного тонзиліту та уражень тканин пародонта взаємообтяжують одночасний перебіг один одного із одночасним погіршенням гігієни порожнини рота та інтенсифікацією запального процесу в яснах за даними пародонтологічних індексів.

Наявне зауваження до підрозділу 3.1. «Особливості клінічного перебігу хронічного катарального гінгівіту у пацієнтів з рекурентним тонзилітом», який розпочинається інформацією щодо результатів лабораторного обстеження пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, що за назвою підрозділу та класичною черговістю викладання матеріалу клінічного обстеження є недоречним.

Результати лабораторного обстеження пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту представлені у четвертому розділі. Представлені дані вказують на превалюючу роль стрептококової інфекції порівняно із стафілококовою у розвитку хронічного катарального гінгівіту в осіб із рекурентним тонзилітом. Констатовано суттєві порушення мікробіому ротової порожнини та мигдаликів із формуванням дисбіозу при асоціації ЛОР-патології та патології тканин пародонта. Так у мікробному пейзажі ясенної борізки та задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів пацієнтів з ХКГ, асоційованим з рекурентним тонзилітом, превалювали бета-гемолітичні стрептококи ($68,83 \pm 5,31\%$ та $97,40 \pm 1,82\%$ відповідно), тоді як золотистий стафілокок у мікробіоценозах обстежених пацієнтів виявлявся у $59,74 \pm 5,62\%$. Дослідження засвідчило, що особливістю біотопів задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів та ясенної борізки у пацієнтів із ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту була наявність у $15,58 \pm 4,16\%$ обстежених синьогнійної палички, а у $20,77 \pm 4,65\%$ *A. haemolyticum*.

Дисертанткою зафіксовані розлади імунних механізмів у вигляді суттєвої місцевої стимуляції локального і, частково, системного гуморального імунітету в осіб з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, що проявлялось у вигляді високих рівнів sIgA, α - та γ -інтерферону, імунних комплексів у ротоглотковому секреті, ЦІК, прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та інтерферону- γ у сироватці крові.

П'ятий розділ дисертації у трьох підрозділах представляє результати обґрунтування компонентів та технології отримання екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину, дослідження її фармакотерапевтичної (імуномодулюючої) дії в умовах клітинних культур *in vitro*. Запропоновано авторський склад і технологію лікарського засобу у формі пародонтального гідрогелю для місцевого застосування на ясна. Антимікробна активність гелю щодо бактерій та грибів, виділених з задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борізки у пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту мала широкий спектр та достатній рівень антимікробної активності, яка повністю узгоджувалась із вимогам ДФУ,

які передбачені щодо оромукозних лікарських препаратів. У той же час при дії авторської гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину на *in vitro* клітини піднебінних мигдаликів, що були хірургічним шляхом отримані від пацієнтів з ХКГ на тлі рекурентного тонзиліту, не було виявлено суттєвих змін у концентрації α і γ -інтерферонів, але знижувався вміст інтерлейкіну-1 β та імунних комплексів, стимулювалося продукування клітинами мигдаликів протимікробного чинника – антистрептолізіну-О, стимулюючи продукцію антитіл проти антигенів гемолітичного стрептококу. Такі результати обумовлюють доцільність та потребу клінічного застосування екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину.

У трьох підрозділах шостого розділу представлені дані щодо клініко-лабораторної ефективності застосування лікувально-профілактичного комплексу у пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом на тлі рекурентного тонзиліту. Встановлено високу клінічну ефективність запропонованого лікування як у найближчі, так і у віддалені терміни спостереження, що підтверджувалось результатами індексних показників пародонтологічного статусу. Мікробіологічне обстеження пацієнтів дослідних груп засвідчило пригнічення у значимих кількостях одного із найбільш патогенних стрептококів – *Str. pyogenes* відразу після лікування та через 1 місяць після нього, а також збудника інфекцій ЛОР-органів – *S. pneumoniae*, впродовж усіх термінів спостереження з мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної борідки, зникнення представників факультативно-анаеробної мікрофлори, грибів роду *Candida* з мікробного пейзажу як зіву і мигдаликів, так і з ясенної боріздки в осіб основної групи. Зазначеної позитивної динаміки мікробіоценозів задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів та ясенної боріздки у пацієнтів групи порівняння не зареєстровано.

Впровадження розпрацьованого комплексу для лікування ХКГ у пацієнтів з рекурентним тонзилітом призвело до зменшення напруження ланок місцевого та системного гуморального імунітету в пацієнтів основної групи в усі терміни спостережень за всіма досліджуваними показниками. В осіб групи порівняння,

яких лікували за допомогою загальноприйнятої схеми, динаміка імунологічних показників була менш вираженою та короткотривалою, що свідчило про недостатню ефективність застосованого лікування.

На 18 сторінках розділу «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» наведене деталізоване узагальнення виконаних досліджень. Цей розділ дисертації засвідчив, що авторка зуміла у дискусійному характері підсумувати та інтерпретувати отримані власні дані клініко-лабораторних спостережень, співставляти їх із відомими результатами виконаних дисертаційних досліджень аналогічного спрямування інших науковців.

Висновки дисертації базуються на результатах проведених спостережень, переконливі, аргументовані.

У додатках дисертації наведені наукові праці дисертантки, ксерокси актів впровадження результатів дисертаційного дослідження.

Таким чином, вважаю, що представлена дисертація Юлії Андріївни Бежук побудована за класичною схемою, зміст та структурні одиниці роботи відповідають вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Представлені матеріали викладені і обговорені грамотно, послідовно і аргументовано. В цілому дисертація є завершеною науковою працею.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ

Отримані дисертантом результати доцільно впроваджувати в науковий та навчальний процес стоматологічних кафедр вищих медичних навчальних закладів, а також у практичну діяльність стоматологів, пародонтологів, оториноларингологів, сімейних лікарів.

ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА

Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Чому при обстеженні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом не застосовувались рентгенологічні методи для проведення диференційної діагностики?
2. Які ще профілактичні заходи рекомендувались хворим основної групи, крім індивідуальної гігієни порожнини рота?
3. Яким чином перевірялась сумісність компонентів екстемпоральної пародонтальної гелевої композиції на основі гіалуронату натрію та декаметоксину та чи є дозвіл фармакологічної експертизи на її клінічне застосування?

ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Бежук Юлії Андріївни «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту» є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ

Дисертаційна робота Ю.А. Бежук «Особливості клінічного перебігу, лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту на тлі рекурентного тонзиліту» є завершеним самостійним науковим дослідженням, що виконано за спеціальністю 221 – Стоматологія, в якому дисертантка надала вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в підвищенні ефективності комплексного лікування пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом, асоційованим із рекурентним тонзилітом, на основі удосконалення патогенетичної та симптоматичної терапії.

За актуальністю та обсягом виконаних досліджень, теоретичною та практичною значимістю отриманих результатів, адекватністю застосованих методів дослідження, достовірністю та вагомістю сформульованих наукових положень, висновків дисертація Ю.А. Бежук повністю 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 із змінами та доповненнями від 12 січня 2022 року та Наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її авторка Юлія Андріївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 221 - Стоматологія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри терапевтичної стоматології

Полтавського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор



Т.О. Петрушанко

