

РЕЦЕНЗІЯ

професора кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Гавриленко Юрія Володимировича на дисертацію аспіранта кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Начеси Ярослава Сергійовича «Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.215 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, створену на підставі рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 19.03.2025 (протокол № 03) на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Проблема лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синуса (ВЩС) залишається актуальною через високу поширеність цієї патології. Незважаючи на велику кількість публікацій, що висвітлюють успішні методи хірургічного лікування, етіопатогенез цього захворювання потребує подальших досліджень. Це може відкрити нові можливості як для хірургічного, так і консервативного лікування кіст ВЩС, особливо одонтогенного походження. Адже існують факти коли і кісти ВЩС спонтанно регресують і зникають.

Диференціація кіст за генезом, особливо тих, що розміщені в нижній частині ВЩС є складним завданням. Вони можуть утворюватися внаслідок хронічного запального процесу як риногенного походження так і одонтогенного.

У разі деструкції кістки над верхівкою зуба з проникненням процесу під мукоперіост механізм утворення одонтогенної кісти є зрозумілим, і причина її виникнення також очевидна, і це дозволяє пояснити регрес такої кісти після санації причинного зуба. Однак розвиток псевдокісти слизової оболонки ВЩС при відсутності рентгенологічних ознак деструктивного кісткового процесу залишається нез'ясованим, хоч на тепер існують досить ефективні лабораторні методики для виявлення маркерів запалення в різних тканинах, і зокрема для виявлення деструктивних процесів у кістці.

Саме тому, дисертаційна робота Начеси Я.С., яка направлена на виявлення біохімічних маркерів деструкції прилеглої кістки при кістозних утвореннях ВЩС, є актуальною і перспективною.

2. Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими програмами

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, і її автор є виконавцем відповідних фрагментів НДР: 1. «Удосконалення методів діагностики та лікування хворих з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа та горла», № державної реєстрації РК 0117U006094, (2017-2021рр.); 2. «Розробка нових методів діагностики та лікування патології верхніх дихальних шляхів і вуха», № державної реєстрації 0118U006634, (2022 – 2026 рр.).

3. Новизна досліджень та одержаних результатів

В дисертаційній роботі Начеси Я.С. отримані нові дані, що поглиблюють теоретичні знання про патогенез кіст ВЩС, і на їх основі обґрунтовано додаткові можливості діагностики та лікування пацієнтів з цією патологією.

1. В дисертації дістали подальшого розвитку знання щодо особливостей анатомічної будови верхньої щелепи, як сприяючого фактора розвитку кіст ВЩС, зокрема уточнено вплив виступання коренів проєкційних зубів в альвеолярній бухті в просвіт ВЩС та глибини їх залягання на частоту розвитку ретенційних та псевдокіст.

2. Поглиблено знання щодо морфологічних особливостей будови стінки ретенційних та псевдокіст на основі імуногістохімічного дослідження маркерів запалення з використанням моноклональних антитіл до загального цитокератину CD3 (Т-лімфоцити) та CD68 (макрофаги). Установлено, що інтенсивність інфільтрації стінки псевдокіст Т-лімфоцитами суттєво вища у порівнянні з ретенційними кістами, а також доведено, що епітелій ретенційної кісти ВЩС у більшості випадків зберігає свою слизоутворюючу функцію, в той час, як епітелій

псевдокісти майже повністю її втрачає.

3. Вперше встановлено, що **пороговий рівень RANKL** у стінках кісти ВЩС, який свідчить про наявність процесів ремоделювання кістки у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи **складає 51,50 пг/мкг білка**. Такий рівень, і його перевищення, характерно для одонтогенної кістозної патології ВЩС.

4. Визначення підвищеного рівня RANKL у стінках кіст ВЩС під час їх видалення, є ефективним методом діагностики ремоделювання прилеглої до кістки кістки верхньої щелепи та може бути маркером наявності одонтогенного запального процесу в синусі.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення виконаного наукового дослідження полягає в поглибленні знань про патогенез виникнення кіст верхньощелепного синусу, зокрема в з'ясуванні ролі запалення підлеглої кістки в їх розвитку

5. Практичне значення результатів дослідження

Автором удосконалено комплексну діагностику та лікування пацієнтів з кістозними утвореннями ВЩС. У випадках, коли рівень RANKL в тканинах кісти 51,50 пг/мкг і більше - хворий потребує дообстеження і за необхідності профільного лікування у стоматолога.

6. **Основні матеріали і результати дослідження** впроваджені в лікувальний процес отоларингологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня №9» та навчальний процес на кафедрі оториноларингології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

7. Особистий внесок здобувача

Планування дисертаційної роботи, постановка мети та завдань, дизайн дослідження і формулювання основних положень проведено під керівництвом наукового керівника. Безпосередньо автором дослідження проведено: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дослідження, набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів, забір матеріалів для проведення патоморфологічного та імуноферментного аналізу, опрацювання та систематизацію результатів, їх статистичну обробку, оформлення публікацій та рукопису кваліфікаційної роботи. Дисертант безпосередньо брав участь у діагностичному та лікувальному процесі всіх проспективно обстежених пацієнтів.

8. Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.

Матеріали дисертації висвітлені у 6 наукових працях, з них 4 статті: 3 статті в іноземних журналах, що індексується в базі даних Scopus, та 1 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, також опубліковано 2 тез доповідей.

Основні положення дисертації обговорювались на 2-х науково-практичних конференціях.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Дисертаційна робота Начеси Ярослава Сергійовича є оригінальною науковою працею. Перевірка даних дисертації й аналіз публікацій здобувача на плагіат чи самоплагіат не виявили порушень академічної доброчесності.

10. Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації

Дисертація Начеси Ярослава Сергійовича базується на достатньому за обсягом клінічному матеріалі та результатах досліджень, отриманих за допомогою методик, які є сучасними, високоінформативними та адекватними для

вирішення поставлених завдань.

Методологічно дослідження побудовано правильно, усі наукові положення і висновки дисертації цілком обґрунтовані, сформульовані чітко та впливають зі змісту роботи.

Отримані в ході дослідження дані обраховані з використанням непараметричних методів статистики, включаючи U-критерій Манна-Уїтні, Хі-квадрат Пірсона, точний критерій Фішера в залежності від величини вибірки. Кореляційний аналіз виконувався з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Всі дослідження, викладені в дисертації виконані у відповідності до вимог належної клінічної практики, що підтверджено висновками комітету з питань біомедичної етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021).

11. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Робота викладена українською мовою на 129 сторінках (108 сторінок основного тексту) та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку 139 літературних джерел (131 з них латиницею та 8 кирилицею), додатків. Для наочної ілюстрації результатів дослідження робота містить 15 таблиць та 20 рисунків. За структурою та оформленням наукова робота відповідає сучасним вимогам до дисертаційних робіт.

Анотація представлена двома мовами - українською та англійською, її об'єм відповідає рекомендованому, в ній викладено найбільш значимі результати роботи, наведено перелік публікацій автора.

Розділ «Вступ» містить всі необхідні пункти. У ньому відповідно викладена новизна дослідження та практична значимість результатів. Представлені дані щодо апробації дисертації на наукових форумах, впровадження результатів

дослідження у навчальний процес та у практику лікувально-профілактичних закладів.

У розділі «Огляд літератури» наведено аналіз основних (переважно за останні 5-7 років) вітчизняних та закордонних сучасних джерел інформації. У ньому розділі автор обґрунтував актуальність проблеми діагностики та лікування кіст ВЩС, висвітлив сучасний стан проблеми, означив невирішені питання і окреслив напрямки перспективних досліджень.

У розділі «Матеріали та методи» визначено дизайн проведення дослідження, наведена клінічна характеристика груп. Дисертація базується на результатах досліджень 552 пацієнтів з ЛОР-патологією ретроспективно, та на 117 проспективно. Методи дослідження використані в дисертації сучасні і відповідають меті та задачам, а наукова база - дозволяє адекватно статистично оцінити результати.

Перший підрозділ власного дослідження - «Рентгенологічні особливості розміщення кістозних утворень верхньощелепного синусу та їх зв'язок із патологією альвеолярного відростка верхньої щелепи» містить результати ретроспективного аналізу комп'ютерних томограм пацієнтів з кістами ВЩС. З метою встановлення факторів, що можуть сприяти такому розвитку кіст ВЩС, проведено аналіз наявності у цих пацієнтів патології верхнього ряду зубів, корені яких проекційно знаходяться під нижньою стінкою ВЩС. Також встановлено частоту та глибину виступання верхівок коренів зубів у просвіт синуса та визначення товщини кістки між верхівками проекційних зубів та мембраною Шнайдера у пацієнтів з кістами ВЩС у залежності від місця розташування кістозного утворення.

У другому підрозділі власних досліджень «Морфологічні особливості кіст верхньощелепного синусу на основі дослідження окремих імуногістохімічних факторів запалення» висвітлено результати морфологічного дослідження стінок кіст ВЩС. З метою поглибленого вивчення і виявлення особливостей структури епітелію стінки кісти в залежності від її типу, проведено імуногістохімічні дослідження з антитілами до загального цитокератину (PanCK AE1/AE3), а для

з'ясування стану слизоутворюючої функції епітеліального шару використана PAS-реакція. Для оцінки активності запального процесу у видалених кістах авторами було досліджено щільність інфільтрації їх стінок Т-лімфоцитами та макрофагами шляхом імуногістохімічних досліджень з моноклональними антитілами (МАК) до CD3 та з МАК до CD68. Висновки підрозділу повністю обґрунтовані і впливають із проведених досліджень.

У клінічних підрозділах 3.3. та 3.4. - «Роль запалення кісткової тканини та його маркеру RANKL у патогенезі формування кіст ВЩС» та «Маркер резорбції кістки RANKL у діагностиці та лікуванні пацієнтів із кістами верхньощелепного синусу» викладені результати проспективного клінічного дослідження. Установлено, що усереднений рівень RANKL у стінках кіст пацієнтів із підтвердженою глибокою патологією зубів прилеглих до ділянки фіксації кісти становив $80,65 \pm 34,22$ пг/мкг білка, у порівнянні з його рівнем у осіб, у котрих ознаки цієї патології були відсутні - $33,10 \pm 4,35$ пг/мкг білка. Рівень RANKL у пацієнтів із ретенційними кістами був у середньому $32,2 \pm 5,1$ пг/мкг білка, а у осіб з псевдокістами – $71,7 \pm 31,1$ пг/мкг білка. Доведено, що пороговий рівень вмісту RANKL у стінках кіст ВЩС, який свідчить про наявність процесів деструкції або ремодулювання кістки у прилеглих до кісти ділянках верхньої щелепи, складає 51,50 пг/мкг білка і вище. Висновок: перевищення зазначеного показника характерно для кіст одонтогенного походження.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» автором стисло викладені отримані результати проведених досліджень, їх порівняння із даними, світової сучасної літератури.

Висновки роботи чітко сформульовані, відповідають поставленим завданням, статистично обґрунтовані і логічно витікають з проведених досліджень.

Практичні рекомендації мають конкретний характер з визначенням переваг запропонованих клінічних розробок.

Таким чином, можна констатувати, мета проведеного наукового дослідження досягнута і дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

12. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру щодо дисертації Начеси Ярослава Сергійовича немає.

Разом з тим, є запитання, на які хотілось би отримати від дисертанта відповіді:

1. На скільки доступна методика визначення концентрації RANKL у практичній отоларингології?
2. Чому в переліку використаних джерел таке превалювання публікацій наведених латиницею?

Загалом, представлена дисертація написана літературною українською мовою. Робота методологічно побудована правильно, послідовно і суть роботи сприймається легко. Разом з тим, в процесі рецензування були виявлені окремі технічні недоліки та поодинокі невдалі вирази, що не впливають на науковий результат і не змінюють сутності дисертації.

13. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Начеси Ярослава Сергійовича на тему: «Клініко-лабораторне обґрунтування та удосконалення післяопераційного лікування пацієнтів з кістозними утвореннями верхньощелепного синуса», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішено важливе науково-практичне завдання - підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування пацієнтів з кістами верхньощелепного синусу.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, об'ємом проаналізованого матеріалу, достовірністю висновків дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертаційних робіт, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Начеса Ярослав Сергійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент

професор кафедри
дитячої оториноларингології,
аудіології та фоніатрії
Національного університету
охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика
доктор медичних наук професор

Юрій ГАВРИЛЕНКО

