

## Відгук

на дисертаційну роботу Кушти Анни Олександрівни «Відновлення функції органів ротової порожнини та глотки у хворих з пухлинами щелепно-лицевої ділянки з урахуванням патогенезу порушень ковтань (експериментально-клінічне дослідження)» представленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, галузь знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальність 14.01.22 – стоматологія

### Актуальність роботи

За статистичними даними у всіх країнах світу невідомо збільшується кількість злоякісних новоутворень щелепно-лицевої ділянки і значна частина пацієнтів потрапляє на лікування із занедбаними формами пухлин. Під час проведення оперативних втручань травмування значної кількості життєво важливих анатомічних структур обумовлює залучення в патологічний процес різних тканин, що супроводжується функціональними, метаболічними та психоемоційними порушеннями, що супроводжується вираженим больовим синдромом у пацієнтів як на загальному, так і місцевому рівні.

Хворим за показами проводяться різноспрямовані лікувальні заходи, але основним залишається оперативне втручання і особливо гостро це питання постає коли мова йде про ділянки, що розташовані безпосередньо в ротовій порожнині та ротоглотці. В післяопераційному періоді головними проблемами є відновлення функцій порожнини рота, нутритивного статусу та знеболення.

Дані проблеми залишаються остаточно не вирішеними. Так, немає повідомлень стосовно ефективних методів відновлення функціональної активності, оптимальних схем супортивної терапії та адекватного знеболення.

Відсутність поглиблених знань про деякі складові компоненти патогенезу функціональних, органічних і метаболічних порушень, які виникають у хворих з онкологічними захворюваннями тканин порожнини рота та ротоглотки спричиняє певні труднощі у вирішенні питань

підвищення компенсаторних можливостей організму в післяопераційному періоді, що надає можливість підвищити якість життя та адаптацію їх в суспільстві. Це обумовлює теоретичну та практичну значимість актуальності даної проблеми на що і націлена дисертаційна робота.

Дисертація є фрагментами комплексних тем науково-дослідних робіт кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих з патологією щелепно-лицевої ділянки з урахуванням корекції супутніх захворювань» (Державна реєстрація № 0118U005403) та «Розробка методів хірургічного та комплексного лікування хворих з вродженою та набутою патологією щелепно-лицевої ділянки з відновленням функцій та з урахуванням супутньої патології» (Державна реєстрація № 0123U100745). Здобувач є безпосереднім виконавцем окремих фрагментів вищезазначених тем.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Автором проведено досить значний обсяг експериментальних досліджень, для чого було залучено 90 статевозрілих щурів, із яких сформовано 2 групи по 30 і 60 тварин в кожній з утриманням на різному харчовому раціоні. Для порівняння результатів було проведено двосерійне моделювання часткової харчової депривації у 30 щурів і у 60 вивчався вплив спеціального лікування. Після виведення тварин з експерименту проводили забір біоптатів для дослідження їх морфологічної структури та крові для визначення рівня біохімічних складових.

Для реалізації поставлених завдань по проведенню експерименту використано досить широкий спектр додаткових і спеціальних методів дослідження, а глибокий всебічний аналіз та інтерпретація отриманих результатів дозволили автору довести високу ефективність запропонованої супортивної терапії.

Для оцінки клінічної ефективності розроблених лікувальних заходів були обстежені та проліковані 133 пацієнти віком від 23 до 85 років. Оперативні втручання проведено 76 особам. З метою визначення ефективності запропонованого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів застосовувалися загально-клінічні, функціональні, морфологічні, біохімічні методи дослідження сироватки крові і ротової рідини. Встановлювали ступінь вираженості больового синдрому та визначали психоемоційний стан хворих. Для порівняння результатів було також обстежено 57 практично здорових без порушення ковтання. Значну кількість використаних методик дисертант освоїв особисто, включно ультразвукове дослідження акту ковтання.

Робота виконана на високому методологічному рівні, наглядно проілюстрована схематичними зображеннями, рисунками, таблицями. Ступінь обґрунтованості та правомірність винесених на розгляд наукових положень, висновків, практичних рекомендацій в закономірній послідовності логічно витікають із результатів досліджень, а їх достовірність підтверджена статистичною обробкою цифрового матеріалу із застосуванням новітніх технологій.

#### **Наукова новизна**

Вперше представлено науково-обґрунтовану концепцію стосовно конкретизації по узагальненню багатофакторальної патогенетичної ролі оперативного втручання при злоякісних пухлинах порожнини рота і ротоглотки у формуванні передумов до реалізації його агресивно-взаємопов'язаного пошкоджуючого впливу на функцію ковтання.

Розроблено та втілено у практику новий метод знеболення, оцінки функціональної активності і компенсаторних можливостей нейро - м'язових комплексів під час пережовування їжі та ковтання в перед- і після операційному періоді.

Вперше доведено, що ступінь вираженості функціональних порушень пов'язані з пошкодженням залучених в патологічний процес анатомічних структур залежить від об'єму видалених тканин в межах нейро-м'язових комплексів, які являються похідними I –III зябрових дуг та об'єктивізовано клінічні параметри проявів дисфагії.

Вперше започатковано поняття фасціально -зв'язкового футляра рото глотки, як анатомічної структури, що сприяє акту ковтання та виділено новий язиковий-піднебінний рефлекс, який чинить суттєвий вплив на характер самого акту ковтання. Запропоновано також застосування функціональної проби для оцінки якості формування харчової грудки та розроблена методика ультразвукової діагностики порушень в роботі нейро-м'язових комплексів, які приймають участь у ковтанні, що дозволило визначитися зі строками переходу із зондового харчування на звичайне.

Доповнено відомості про психоемоційний стан пацієнтів на різних етапах спостереження в залежності від вираженості больових відчуттів та утруднення ковтання, а для нівелювання впливу цих несприятливих чинників було розроблено метод тривалого провідникового знеболення в післяопераційному періоді, що значно покращує психологічний статус та якість життя прооперованих.

Вперше, на основі всебічного аналізу результатів експериментальних досліджень отриманих при моделюванні часткової харчової депривації, встановлена залежність відповідних змін при нутритивній недостатності за клінічних умов, що відкриває перспективи для подальшої апробації ефективності дії різних видів продуктів та способів годування хворих даної категорії.

Вперше, експериментально доведена висока ефективність запропонованих дисертантом різних схем комбінованого ентерального харчування та встановлено їх позитивний вплив на процеси репаративної регенерації післяопераційних ран та біохімічного складу крові при частковій харчовій депривації, що отримало в подальшому підтвердження і за

клінічних умов у пацієнтів, які отримували Глутаргін та харчову суміш «Рептамен».

Доповнено відомості про спрямованість змін показників неспецифічної резистентності на рівні порожнини рота, які дозволили підтвердити дані про те, що перебіг онкологічних захворювань ротової порожнини та ротоглотки супроводжуються дисбалансом регуляторних імунологічних механізмів і призводить до виникнення дисбіозу. За такої ситуації рекомендується проводити корекцію імунологічного потенціалу ротової порожнини за рахунок додаткового залучення до складу розроблених лікувально-реабілітаційних заходів фітогелю Лізоциму, що значно покращує якість життя пацієнтів в післяопераційному періоді та формує підґрунтя для їх активної адаптації в суспільстві.

#### **Практична значимість**

На підставі всебічного аналізу експериментальних напрацювань із співставленням результатів клініко-лабораторних, інструментальних і спеціальних методів дослідження встановлено особливу роль провідних патогенетичних механізмів, задіяних у реалізації відновлення функціональної активності органів ротової порожнини та процесах репаративної регенерації після оперативних втручань по видаленню злоякісних пухлин та проведення реконструктивних втручань. Об'єктивна оцінка ступеню порушень захисних властивостей ротової рідини та визначення проявів дисбіозу і вираженості больового синдрому дозволяє в індивідуальному порядку планувати та надавати високоспеціалізовану допомогу даній категорії хворих.

Отримані експериментальні та клінічні результати дозволили рекомендувати практичним закладам охорони здоров'я застосовувати для усунення виявлених порушень лікувальну стратегію. Вона спрямована на покращення процесу загоювання ран та відновлення функціональної активності травмованих органних структур за рахунок введення до складу базисних заходів поряд з ентеральним харчуванням додатково глутаргину, а

на рівні порожнини рота імуномодулятора лізоциму, що в сукупності дає змогу визначитися з оптимальним варіантом поєднання фармакологічних препаратів за конкретних умов.

Розроблений алгоритм лікувальної стратегії який враховує основні механізми функціональних порушень жування та ковтання із залученням нейро-м'язових комплексів, що являються похідними I, II та III зябрових дуг дозволяє практикуючим хірургам онкологам об'єктивно визначитися з лікарською тактикою ведення пацієнтів в залежності від об'єму вилучених тканин і тяжкості оперативного втручання. Крім того, системність комплексного сприйняття ситуації стосовно ролі нутритивного статусу та пролонгованого провідникового знеболення в післяопераційному періоді створює сприятливі умови для загоєння ран, сприяє проведенню більш активної і ранньої реабілітації хворих.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрах: хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Полтавського державного медичного університету, національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Буковинського медичного державного університету, а також на базі кафедр онкології і радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, хірургічної стоматології та онкології Івано-Франківського національного медичного університету.

Напрацювання впроваджено в практичну діяльність співробітників відділення голови та шиї КНП «Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру», підрозділу хірургічної стоматології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», хірургічного відділення університетської клініки НМУ ім. О.О.Богомольця, відділення пухлин голови та шиї КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФОР», відділення щелепно-лицевої хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скліфасовського», відділення пухлин голови та шиї КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради».

### Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота викладена на 426 сторінках принтерного тексту, проілюстрована 44 таблицями, 96 рисунками і побудована по традиційному плану. Складається із «Анотації», «Вступу», розділів «Огляд літератури», «Матеріали та методи дослідження», 8 розділів власних досліджень, «Аналізу та узагальнення результатів», «Висновків», «Практичних рекомендацій», «Списку літератури», «Додатків». Бібліографія налічує 305 джерел, із них 128 кирилицею і 177 латиницею.

У «Вступі» визначено актуальність вибраного напрямку наукової роботи, чітко сформульовані мета і завдання, представлено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок, апробацію результатів дослідження, публікації, обсяг і структуру дисертації.

«Огляд літератури» складається з 7 підрозділів у яких в логічній послідовності висвітлені можливі варіанти оцінки загально-соматичного статусу та безпосередньо зони розташування злоякісної пухлини. Звертається увага на значну частоту розвитку у пацієнтів нутритивної недостатності, що може провокувати виникнення метаболічних порушень. Вагоме значення відводиться причинним фактором, що обумовлюють чи сприяють їх виникненню, детально представленні багатofакторні складові механізми патогенезу, які приймають участь у формуванні даного феномену та охарактеризовано закономірності його проявів.

Другий підрозділ включає аналіз сучасних відомостей про значення нутритивного харчування та його вплив на організм в залежності від виду і способу прийому їжі, особливо в післяопераційному періоді. Висвітлено наукові думки відповідно впливу продуктів, що застосовуються у лікуванні хворих і, як справедливо відмічає дисертант, взаємовідносини цих складових компонентів при злоякісних захворюваннях органів порожнини рота та ротоглотки залишаються практично не вивченими. За її критичною оцінкою

відомо багато та апробовано сумішей, але відсутні погляди відносно годування хворих на рак порожнини рота та глотки.

Окреме місце відведене методам оцінки ефективності жування і формування харчової грудки при наявності ранової поверхні в анатомічних ділянках порожнини рота і ротоглотки (підрозділ 1.3). Механізм фізіологічної обробки їжі під впливом такого поєданого враження обумовлений як функціональними так і органічними змінами, які виникають в початковому відділі шлунково-кишкового тракту під впливом багато чисельних пошкоджуючих факторів. Така невтішна ситуація погіршується у пацієнтів з дефектами м'яких тканин, хрящового та кісткового остову обличчя. Значна увага приділена методикам оцінки жувальної ефективності, але, як акцентує дисертантка, не дивлячись на наявність значної кількості функціональних проб вони не задовольняють в повній мірі запитів практичної медицини стосовно хворих з онкологічною патологією в ділянці голови та шиї.

Підрозділ 1.4 присвячено висвітленню механізмів, які приймають безпосередню участь у процесі ковтання. Детально описана роль його фазності та задіяність в ньому нейро-рефлекторної складової компоненти, представлено схематичне зображення самого механізму ковтання. Значна увага приділена висвітленню методів оцінки акту ковтання: анамнестичний, клінічний, власне ковтальна проба, відеорентгеноскопія, трансназальна фіброендоскопія. Але переважна більшість методик трудомісткі, потребують залучення додаткового обладнання і не завжди дають вичерпну інформацію. Вихід із цієї ситуації, на думку авторки, можна частково вирішити за рахунок застосування ультразвукового дослідження. Про те, у зв'язку зі специфічними особливостями і складністю анатомічної будови структур, що приймають участь в акті ковтання, алгоритм такого обстеження на даний час не розроблено і це питання потребує додаткової конкретизації.

Особливу увагу ( підрозділ 1.5) було приділено висвітленню питань генерації больового синдрому та характеристиці психоемоційної сфери



пацієнтів, які відіграють важливу роль в порушенні акту ковтання, звернута увага і на їх шляхи корекції. Дисертантка вважає перспективним застосування методів регіональної анестезії за рахунок пролонгованої дії анестетиків і спрощення процедури проведення провідникового знеболення, адже це в значній мірі впливає на самопочуття хворих. Досить детально описані методики і варіанти тестування для встановлення рівня тривожності, які несуть вичерпну інформацію про ефективність лікувально-реабілітаційних заходів як для лікаря, так і для самооцінки якості життя самим пацієнтом.

Підрозділи 1.6 та 1.7 присвячено детальному аналізу впливу хірургічного втручання в ротовій порожнині і ротоглотці на порушення акту ковтання та вплив на це існуючих лікувальних та профілактичних заходів, які застосовуються при порушенні цілісності їх анатомічної структури.

На превеликий жаль в повсякденній клінічній практиці не завжди в повній мірі враховуються складові патогенетичні механізми, що приймають участь у виникненні та прогресуванні небажаних наслідків, обумовлених як оперативною травмою, так і видом лікувальних заходів. Звідси неможливість зменшення їх кількості, а інколи і незадовільність результатів комплексного лікування. Це обумовлює необхідність та важливість впровадження нових діагностичних тестів, розробки патогенетично-обґрунтованих лікувально – реабілітаційних заходів, які б дозволили контролювати перебіг захворювання в післяопераційному періоді. Крім того, застосування сучасних новітніх методів відновлення функціональної активності органів порожнини рота і глотки дозволяють досягти непоганих результатів на чому і зосереджує увагу автор роботи в заключних резюме до даних підрозділів і розділу загалом.

**Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»** присвячено висвітленню методик, які використані при проведенні експериментальних, клінічних, додаткових та спеціальних досліджень. Всі вони виконані у відповідності до існуючих Протоколів і етичних норм, задекларованих

Гельсінською Всесвітньою медичною асоціацією з доповненнями, які були зроблені на 59-й Генеральній асамблеї цієї організації в 2008 році.

З метою встановлення ролі часткової харчової депривації у формуванні патологічних змін в структурі рани, біохімічних показниках і вираженості морфологічних порушень у регенеруючих тканинах розроблено її модель, що дозволило вивчити дію препаратів, виду харчування та лікувальних заходів на перебіг процесу загоювання ран. Крім того, у піддослідних шурів на всіх етапах спостереження за різних схем харчування проводили вивчення когнітивних розладів та поведінкових реакцій. І це доповнювалося біохімічними дослідженнями сироватки крові.

Узагальнення результатів дослідження клінічної ситуації обстеження та лікування проведено на 133 особах віком від 23 до 85 років. Прооперовано та проліковано 76 хворих на рак ротової порожнини та ротоглотки. В залежності від методу лікування, який застосовували, із них сформовано 2 групи спостереження. До складу 1 (основної) групи увійшло 39 осіб та до 2 (порівняння) - включено 37 хворих, і всі вони мали пошкодження анатомічних структур, що приймають участь в акті ковтання. Лікування хворих проводилося відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим на рак ротової порожнини та ротоглотки, але в залежності від виду і обсягу лікувально-реабілітаційних заходів їх так і залишили зведеними для порівняння результатів в дві групи. Клінічна частина доповнювалася функціональними пробами для оцінки ефективності жування, ультразвуковою візуалізацією м'язів язика і дна ротової порожнини, яка проводилася безпосередньо дисертанткою.

Представлена детальна інформація про дослідження нутритивного статусу, методики визначення показників вільнорадикального окислення ліпідів, деяких біохімічних показників сироватки крові, ротової рідини, мікробної контамінації ротової порожнини, рівень її неспецифічної резистентності та ступінь дисбіозу. Вказано на роль та фармакологічну

спрямованість харчових сумішей, дію Лізоциму, який входить до складу мукозо-адгезивного фітогелю.

Розділ завершується відомостями про методи статистичної обробки, які були використані для узагальнення отриманих абсолютних цифрових значень показників, що вивчались.

### **Розділ 3 «Експериментальне дослідження впливу комплексного харчування на загоювання ран у тварин з аліментарною дистрофією»**

Експериментальна частина роботи проводилась поетапно, причому перший етап забезпечував попередньо адаптацію тварин, а інший був базисним у відповідності до чого змінювався характер їх харчування, що дозволило досягти у них нутритивного статусу наближеного до аліментарної дистрофії першого ступеня, який є аналогічним статусу притаманному хворим з анатомічними утвореннями ротової порожнини рота і ротоглотки. За таких умов, в залежності від групи спостереження і режиму утримування, змінювався зовнішній вигляд щурів, їх поведінкові реакції, фізична активність, втрачалася маса у тих, хто знаходився на спеціальній дієті. У них також відбувалися і погіршення рівня біохімічних показників крові.

В другій серії експерименту на фоні харчової депривації 60 щурів було розділено на 4 групи в залежності від виду харчування і на 10 добу проводили моделювання ранового дефекту шкіри. Після цього, у відповідності до дизайну дослідження, кожна група знаходилася в різних умовах харчового раціону, де в 3 групі додавали харчову суміш «Рептамен», а в 4 - суміш «Рептамен» та Глутаргін.

Моніторинг за масою щурів дозволив встановити, що саме в цих групах втрата маси тіла була мінімальною, а на 17 добу експерименту, коли рани загоювались показник маси тіла, навіть, зростав. При визначенні активності регенерації рани було встановлено, що процеси контракції її країв відбувалася досить активно до 14-15 доби у всіх групах і не залежала від складових компонентів харчового раціону. Автор пояснює таку ситуацію

подальшою адаптацією до негативних факторів. Але після цих термінів більш активно репаративні процеси протікали саме у щурів 3 і 4 групи.

При первинному морфологічному обстеженні (1-3 доба) всім ранам були притаманні зміни, які класично вкладаються в першу фазу перебігу ранового процесу. На 7 добу було відзначено ріст грануляційної тканини в ділянці дна рани, але прояви запальної інфільтрації і початок крайової епітелізації вже прослідковувалися в 3 і 4 групах. Стан самої рани і морфологічна архітектоніка біоптатів у всіх групах тварин поступово покращувався, але диференціювання структурних тканинних елементів різнилася. Тому, на час завершення експерименту (21 доба) у піддослідних тварин 3 і 4 груп характер епітелізації і вигляд формування рубця мало чим відрізнявся від контрольної групи.

Вивчення поведінкової та когнітивної функції на етапах обстеження дозволило встановити, що на час завершення часткової депривації рівень тривожності був значно виразнішим при дефіциті харчування, чого не спостерігалось у щурів в групах 3 і 4, які додатково отримували харчову суміш.

Характерним є той факт, що до 21 доби експерименту рівень тривожності у щурів зростав, а спроможність переносити стресорну ситуацію знизилась, проте в 3 групі тварин, які знаходилися на ентеральному харчуванні та в 4 де воно доповнювалося глютаргіном стійкість до стресу була тотожною контрольній групі. Така ситуація відображалася на формуванні умовного рефлексу пасивного уникання, вираженості когнітивних розладів та показниках стресостійкості, які були більш відчутними у щурів, які пробували на низькокалорійній дієті.

На час завершення експерименту було встановлено, що при частковій харчовій депривації у тварин прослідковується гіпоглікемія, диспротеїнемія, азотомія, підвищення процесу ліполізу кетогенезу та покращуються процеси вільно радикального окислення ліпідів, що в значній мірі відображається на активності репаративної регенерації в рані. Додаткове залучення глютаргіну

до ентимального харчування сумішшю «Рертamen» дозволяє нівелювати ці порушення, що позитивно відображається на процесі рубцювання і формування рубця та свідчить про перспективність цього напрямку.

**До розділу 4 «Оцінка загального стану хворих при виявленні пухлин ротової порожнини та ротоглотки до початку лікування та в післяопераційному періоді»** входить 2 підрозділи, в яких представлено динаміку нутритивного статусу пацієнтів на різних етапах спостереження. Анамнестично встановлено, що до перших ознак захворювання у 82% пацієнтів втрата маси тіла складала 6-8 кг. В післяопераційному періоді зменшення маси прослідковувалися до 7 доби, а потім відбувалася стабілізація. Антрометричні дані вказували на прогресуюче погіршення всіх показників та активності метаболічних процесів і відображеним цього явища є відсутність позитивної динаміки набору маси тіла після оперативного втручання.

Тестування психоемоційного статусу з урахуванням вираженості больового синдрому та порушення ковтання засвідчили, що пацієнти навіть субклінічно мають ознаки тривоги та прояви депресивного стану і в залежності від їх вираженості вони були розподілені на 3 групи, але в подальшому різниці між ними встановити не вдалося. В післяопераційному періоді на 3 добу у зв'язку з превалюванням на цей час в поведінці пацієнтів емоційної реакції, чітко визначали ознаки тривоги і депресії на що відкладала відбиток і вираженість больового синдрому, які поступово згасали до 7 доби, але слідові реакції прослідковувалися і в більш віддалені терміни.

**Розділ 5 «Вивчення особливостей функціональної активності органів ротової порожнини у хворих з пухлинами ротової порожнини та ротоглотки»** включає 2 підрозділи. Вони присвячені вивченню функціональної активності органів ротової порожнини у хворих зі злоякісними пухлинами порожнини рота та ротоглотки до операції та після оперативного втручання жувальної ефективності за допомогою жувальної гумки та акту ковтання. Дослідженнями було встановлено, що до

оперативного втручання прослідковувалося незначне зниження показників жувальної активності, які значно погіршувалися після оперативного втручання. На думку автора цей тест можна з успіхом і без ущербу для хворого використовувати для об'єктивної оцінки характеру відновлення загальної функціональної активності органів ротової порожнини задіяних в процесі розжовування їжі. Такий підхід слід вважати новим поглядом на оцінку функціональної активності не лише для зубів, але й для м'яких тканин порожнини рота.

**Розділ 6 «Ультразвукова оцінка акту ковтання в перед- і післяопераційному періоді, як об'єктивний метод дослідження функції»** також складається із 2 підрозділів.

Для встановлення механізму проштовхування харчової грудки при дисфагії нейро-м'язових комплексів органів ротової порожнини та ротоглотки після оперативних втручань за допомогою ультразвукового дослідження проведено обстеження 57 практично здорових осіб. Це дозволило ідентифікувати м'язи задіяні в акті ковтання, намітити орієнтири, встановити щільність окремих структурних елементів на зрізах різної глибини, їх амплітуду скорочення, синхронність та отримати контрольні параметри. Висока інформативність характерних показників УЗД для кожного м'яза дозволяє в сукупності якісно віддиференціювати ступінь вираженості індивідуальних змін, їх ехогенності та симетричність параметрів.

Це дозволило в подальшому провести порівняльний аналіз порушень у групах спостереження в залежності від локалізації пухлин, що дало змогу визначитися з особливостями скорочення різних м'язів в подовжньому і поперечному варіантах дослідження та отримати інформацію про їх функціональну активність. Врахування цих деталей дозволило визначитися з показами до харчування через рот і через зонд, а динамічне ультразвукове обстеження може застосовуватися в якості об'єктивного маркера оцінки

вираженості функціональних порушень при ковтанні та визначені ефективності реабілітаційних заходів.

**Розділ 7 «Аналіз важкості післяопераційних функціональних розладів жування, ковтання та больового синдрому в залежності від величини дефекту нейро-м'язового комплексу ротової порожнини та глотки»** складається із трьох підрозділів. В них послідовно наведено дані стосовно впливу величин післяопераційного дефекту задіяних структур на анатомічно – фізіологічні параметри органів і м'язів, які приймають участь у формуванні харчової грудки та ковтанні з врахуванням систематизації проведеної дисертантом. Окремо представлена детальна інформація про розлади м'язів в залежності від ембріональної закладки в межах I, II і III зябрових дуг і їх функціональне призначення та рані при відкушуванні, пережовуванні, формуванні харчової грудки, проштовхування її в ротоглотку, проходження в стравохід. Представлено відомості про характер іннервації нейро-м'язових комплексів і участь гілок трійчатого, лицевого та язикоглоткового нервів.

На підставі топографо-анатомічного аналізу біомеханіки ковтання і розділу нейро-м'язових комплексів, у відповідності до їх онтогенетичного походження від зябрових дуг, було проведено визначення важкості порушення ковтання в залежності від виду та величини післяопераційного дефекту після резекції різних відділів язика, бічної стінки глотки. У всіх випадках було відслідковано певні характерні особливості. Так, при резекції передньої третини язика погіршилися умови для ковтання і за даними УЗД на це впливає відсутність контакту кінчика язика і верхньої щелепи, але потреби у додатковому харчуванні та тривалому провідниковому знеболенні не було.

Деталізована роль язиково - піднебінного рефлексу у акті ковтання з авторським доповненням деяких положень, що дало підстави для описання нового язикового-піднебінного рефлексу, який забезпечує його початковий етап. Він отримав назву «Язиково-піднебінна рефлекторна дуга» з

відповідним нейро-фізіологічним обґрунтуванням і це може бути використано, як прогностичний тест при реабілітації хворих.

При резекції середньої, задньої частини язика і кореня ступінь травматичності та об'єм дефекту тканин збільшувалися, як і больова чутливість. Особливо відчутно це проявлялось при резекції кореня язика, коли видаляється його нейро-м'язовий комплекс і бічна стінка глотки, які являються похідними II і III зябрових дуг. Саме за таких умов етап проштовхування харчової грудки здійснюється лише за участі м'язів протилежної сторони, а акт ковтання відновлюється на 12-18 добу після оперативного втручання і залежно це від розмірів післяопераційного дефекту. Тому, врахування межі нейро-м'язових комплексів між похідними II та III зябрових дуг являється запорукою збереження функції ковтання, а обмеження рухливості гортані інколи здійснюється за рахунок рубцевого зрощення тканин, що може призводити до дисфагії.

На підставі узагальнення ролі функціональної активності зв'язкового апарату, який підтримує тонус фасціального футляру ротоглотки і сприяє фізіологічності акту ковтання, дисертант робить резюме про те, що ротоглотковий фасціально-зв'язковий футляр необхідно виділити в відокремлену топографо-анатомічну структуру, адже саме він забезпечує зміцнення ротоглоткового відділу, обмежує його розширення - звуження, забезпечуючи тим самим акт ковтання. Це має важливе значення при проведенні функціонально-зберігаючих операцій, а на підставі аналізу післяопераційних дефектів запропонована систематизація ротової та ротоглоткової дисфагії, що грає ключову роль при вирішенні питання переведення хворого із зондового харчування на звичайне.

**До розділу 8 «Розробка методів тривалого післяопераційного провідникового знеболення нижньої третини обличчя та значення їх у клініці»** входить 4 підрозділи. Він присвячений вирішенню питань усунення больового синдрому в післяопераційному періоді у пацієнтів зі злоякісними пухлинами щелепно-лицевої локалізації. В порівняльному аспекті наводяться



дані стосовно переваг і недоліків існуючих методів провідникового знеболення. У зв'язку з їх недосконалістю автором запропоновано модифікацію методики блокади нижньощелепного нерва біля овального отвору, язикоглоткового нерву, удосконалено елементи знеболення поверхневого шийного сплетіння і всі вони завершуються катетеризацією нервових стовбурів, що дозволяє за потреби проводити пролонговану анестезію в післяопераційному періоді.

**До змісту розділу 9 «Усунення явищ дисбіозу та запалення в ротовій порожнині хворих зі злякисними пухлинами»** входить 2 підрозділи. В ротовій рідині пацієнтів забраній на другий день після госпіталізації встановлено підвищений вміст малонового діальдегіду та зменшення рівня активності каталази. При цьому антиоксидантно-прооксидантний індекс був знижений в 5,5 рази. Це відбувалося на тлі значного зниження активності лізоциму і збільшення активності уреазу в 3,7 рази, що свідчило про підвищення рівня мікробної контамінації порожнини рота, а показник ступеня дисбіозу перевищив контрольний в 8,7 рази. Такі негативні зміни вказують на необхідність корекцій виявлених порушень і вирішено це усунути за рахунок застосування лізоциму.

Використання мукозо-адгезивного фітогелю до складу якого входить лізоцим сприяло зменшенню вмісту малонового діальдегіду і підвищенню активності каталази, а антиоксидантно-прооксидантний індекс покращувався, але так і не досягав контрольних значень. Одночасно відбувалося підвищення активності лізоциму та зниження активності уреазу, що відобразилося на показнику ступеня дисбіозу ротової порожнини, який зменшився на 83,9% в основній групі, у якої застосовували фітогель. Це сприяло створенню умов для покращення репаративної регенерації пошкоджених тканин за рахунок зменшення кількості мікроорганізмів в рані.

**Розділ 10 «Оцінка ефективності методу комплексного лікування хворих з урахуванням об'ємів післяопераційних дефектів, знеболення та корекції нутритивного статусу з використанням метаболічного**

**препарату»** включає 5 підрозділів. Проведені клінічні дослідження дозволили встановити певні особливості загоювання ран після оперативного втручання в залежності від об'єму видалених тканин, травматичності втручання, особливостей використання різних видів клаптів для закриття дефектів.

Порівняльний кореляційний аналіз дозволив встановити наявність досить тісних зв'язків між показниками візуально –аналогової шкали і шкірогальванічною реакцією, а сила їх взаємозв'язку змінювалася відповідно до строків обстеження. В основній групі, де застосовувалася тривале провідникове знеболення в післяопераційному періоді, показники були кращими, що свідчило про безболісність при ковтанні.

Комплексне лікування, яке було спрямоване на корекцію нутритивного статусу із залученням Глутаргіну та суміші «Peptamen» для ентерального харчування досить позитивно впливало на баланс білкових компонентів крові, вуглеводний обмін, метаболічні процеси, що безумовно позначалося на покращенні загального стану хворих і їх антропометричних показниках.

У них більш ефективно відбувалося покращення психоемоційного стану, зниження ступені вираженості тривожності, проявів депресії та тривоги, що безумовно мало позитивний вплив на якість життя пацієнтів як в ранньому післяопераційному періоді, так і у віддалені терміни. Визначення цих показників може слугувати об'єктивним критерієм для оцінки ефективності лікувальних і реабілітаційних заходів.

**«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** підводять підсумки наукових напрацювань наведених в основному змісті роботи. Автор переконливо та аргументовано наводить порівняння результатів експериментальних досліджень та дані стосовно ефективності запропонованих лікувальних та реабілітаційних заходів в групах пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями порожнини рота та ротоглотки.

Діагностично-прогностичні тести, застосовані особисто дисертантом, дозволяють об'єктивно охарактеризувати особливості клінічних проявів та

перебігу післяопераційного періоду і оцінити психосоматичний статус пацієнтів. Маркери, які входять до складу сироватки крові та ротової рідини, свідчать про вираженість змін і характеризують ступінь активності реакції відповіді організму на наявність даного злоякісного патологічного процесу у різних відділах порожнини рота та ротоглотки та запропонованого лікування з врахуванням нутритивного статусу та виду харчування пацієнтів.

Співставлення особистих наукових напрацювань в різних клінічних групах та зроблені висновки дозволили оцінити переваги проведеного наукового дослідження і засвідчили високу ефективність запропонованого авторського методу комплексного лікування та відновленої реабілітації у хворих з порушенням анатомічної цілісності відповідних структур задіяних в акті ковтання. Свідченням тому слугувало і покращення біохімічних показників в сироватці крові, ротовій рідині, її імунологічного потенціалу, мікробіоценозу порожнини рота, загально-соматичного та психологічного статусу прооперованих хворих в найближчі терміни спостереження.

**Висновки і практичні рекомендації** логічно витікають із основного змісту дисертації, відповідають отриманим результатам, меті і поставленим завданням.

**Реферат** відображає суть роботи, а основні напрацювання висвітлені в розділі монографії, 44 публікаціях, з яких 16 статей у вітчизняних фахових виданнях, 11 у періодичних наукових виданнях, включених до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 8 тез у збірниках наукових праць. Отримано 3 деклараційні патенти на корисну модель, 4 свідоцтва на авторське право, оформлено 1 нововведення.

Клінічні дослідження являються перспективними для подальшого впровадження в спеціалізованих лікувальних закладах, а матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані для написання розділу монографій, учбових посібників, наукових статей. Вони оприлюднені на наукових зібраннях різного рівня, досить широко впроваджені в роботу практичних закладів охорони здоров'я та в учбовий процес.

### Зауваження

1. Не слід було б деталізувати «Зміст» та розділи 2 і 7 до градації пунктів, а обмежитися підрозділами.
2. На наш погляд, у тексті «Апробація результатів дисертації» (стр.43-44) є зайвими однотипні повторення перед назвою деяких науково - практичних конференцій в яких авторка приймала участь, що являється неприйнятним з точки зору стилістики.
3. Необхідно було б вказати в пункті 2.2.4 ( стор. 109-110), де мова йде про забір ротової рідини, за яких обставин та умов він проводився, щоб виключити вплив стороннього втручання на функціональну активність слинних залоз.
4. Необхідно було більш вдало сформулювати зміст підписів під рисунками (3.3, 3.4 і т.д. по тексту-стор. 130,131 в підрозділі 3.4), які присвячені морфологічним аспектам. Зокрема, для всіх без винятку, сприйнятним він виглядав би наступним чином «Мікрофотограма фрагмента тканин у зоні ...», а не « Морфологічні зміни у зоні...» певної тканинної структури, як це представлено у Вас.
5. Більш співзвучним зі змістом рисунку 2.2 був би підпис такого значення « Етап вимірювання площини рани», а не « Методика вимірювання площини рани», адже такий вислів передбачає послідовність виконання ряду певних маніпуляцій крім зафіксованого Вами моменту.
6. Не завадило б стисло висвітлити схеми лікувальних заходів загального плану і дані стосовно інфузійної терапії, які проводилися в післяопераційному періоді, а не тільки представити запропонований Вами лікувальний комплекс. Адже вони не завжди відповідають вимогам протоколу надання медичної допомоги і носять переважно індивідуальний характер певних маніпуляцій.
7. Враховуючи той факт, що малоновий діальдегід являється тільки одним із вторинних продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, які дають

- сумарну реакцію з тіобарбітуровою кислотою, останнім часом прийнято використовувати для цього абривіатуру - ТБК-активні продукти.
8. Вважаємо за доцільне, що паралельно з вивченням змін показників вільно радикального окислення ліпідів в ротовій рідині слід було б визначати їх і в сироватці крові, що додатково дозволило отримати інформацію про активність метаболічних процесів в організмі в залежності від виду харчування.
9. По тексту мають місце поодинокі орфографічні помилки та стилістичні погрішності.

#### Запитання

1. Якими критеріями Ви користувалися для визначення термінів забору матеріалу для морфологічних досліджень із повношарових «вирізаних ран шкіри» у експериментальних щурів та проведення планіметрії?
2. Хто займався корекцією психоемоційного стану хворих на всіх етапах спостереження і чи відрізнялися результати тестування їх психологічного статусу в залежності від статі?
3. Які найбільш віддалені терміни спостереження Ви прослідковували в післяопераційному періоді і чи є якісь відмінності у поведінці пацієнтів в залежності від строків?
4. Чому для відтворення експериментальної моделі було обрано саме попереково-стегнову ділянку спини тварини?

**Відсутність порушень академічної доброчесності.** За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Текст представлених матеріалів дисертації Кушти Анни Олександрівни на тему: «Відновлення функції органів ротової порожнини та глотки у хворих з пухлинами щелепно-лицевої ділянки з урахуванням патогенезу порушень ковтання (експериментально-клінічне дослідження)» є оригінальним на 92,3%.

### Висновок

Дисертаційна робота Кушти Анни Олександрівни «Відновлення функції органів ротової порожнини та глотки у хворих з пухлинами щелепно-лицевої ділянки з урахуванням патогенезу порушень ковтань (експериментально-клінічне дослідження)» являється завершеною науковою працею виконаною за консультативної участі доктора медичних наук, професора Шувалова Сергія Михайловича, в якій на підставі всебічного аналізу проведених експериментальних, клінічних, лабораторних, додаткових та спеціальних методів дослідження здобувач розробив концептуальний підхід щодо вирішення важливої наукової проблеми хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії, онкології стосовно патогенетичної корекції метаболічних порушень і застосування реабілітаційних заходів, спрямованих на покращення функції анатомічних структур, пошкоджених оперативним втручанням у пацієнтів зі злоякісними пухлинами порожнини рота та ротоглотки.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні з високим ступенем технічного забезпечення відтворення експериментальної моделі, що надає вагомості її науковій новизні, теоретичному і практичному значенням. Значний обсяг клінічних спостережень за тематичними хворими та залучення достатньої кількості сучасних високоінформативних методів дослідження ґрунтовно доповнюють зміст роботи.

Використання новітніх комп'ютерних технологій та прикладних програм для статистичної обробки отриманих цифрових результатів досліджень забезпечують об'єктивність та достовірність висновків і практичних рекомендацій, що надають вичерпну інформацію стосовно визначення шляхів тактичного підходу щодо ведення хворих цієї категорії.

Основні наукові напрацювання висвітлені в авторефераті, розділі монографії, 44 публікаціях, з яких 16 у вітчизняних фахових виданнях затверджених МОН України, 11 у періодичних наукових виданнях включених до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 8 тез у


збірниках наукових праць. Отримано 3 патенти на корисну модель, 4 свідоцтва на авторське право, оформлено 1 нововведення, які засвідчують пріоритетність наукової новизни дослідження. Оприлюднення окремих розділів та положень дисертаційної роботи на наукових зібраннях різного рівня на теренах України та за її межами, впровадження їх в клінічну практику, використання в навчальному процесі вказують на вагомість досягнень.

Вище викладене дозволяє констатувати, що дисертаційна робота Кушти Анни Олександрівни «Відновлення функції органів ротової порожнини та глотки у хворих з пухлинами щелепно-лицевої ділянки з урахуванням патогенезу порушень ковтань (експериментально-клінічне дослідження)» за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197 (із змінами та доповненнями) та правилам оформлення дисертації згідно Вимог щодо оформлення дисертацій, затверджених наказом МОН України № 40 від 12 січня 2017 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 14.01.22. – стоматологія.

Офіційний опонент,  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри дитячої хірургічної  
стоматології Полтавського державного  
медичного університету,  
Заслужений лікар України

  
Павло ТКАЧЕНКО

Підпис професора Ткаченко І.І., засвідчує  
Вчений секретар, доцент

  
Валентина Філатова

