

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу

НЕПОКУПНОЇ-СЛОБОДЯНЮК ТЕТЯНИ СЕРГІЇВНИ

«Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія у спеціалізовану Вчену раду Д 44.601.01 при ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України

Актуальність теми. Пошук нових ефективних засобів та методів лікування запальних захворювань пародонта залишається актуальною проблемою сучасної стоматології. Це пов'язано з масовою поширеністю генералізованого пародонтиту, зростанням агресивних форм захворювання, його «омолодженням», незворотною розвинутою, значним руйнуванням зубо-щелепної системи, негативним впливом на організм людини, резистентністю до існуючих методів терапії.

Більшість вчених вбачають етіологію хронічного генералізованого пародонтиту у вигляді так званої, інфекції «мікробної біоплівки», у складі якої домінують особливі пародонтопатогенні бактерії. Планктонуючі бактерії з біоплівки проникають в епітелій ясен та при тривалій постійній стимуляції пенетрують зубо-ясенне прикріплення, проникають у тканини періодонту, лімфо- і гемоциркуляторне русло та запускають імунні механізми, призводячи до запалення, активації остеобластів, деструкції кістки альвеолярного відростка й прогресування захворювання.

До мікроорганізмів, залучених до етіології пародонтиту відносять *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus micros*, *Carnocytophaga* sp. Вважають, що домінують анаеробні бактерії (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus*).

Розвиток генералізованого пародонтиту розглядається як взаємодія між пародонтогенними мікроорганізмами і захисними силами власне макроорганізму.

Вищенаведене обґрунтовує доцільність застосування антибіотиків широкого спектру дії в комплексі лікувальних заходів у хворих на цю патологію.

У вітчизняній літературі відзначена висока терапевтична ефективність при хронічному та загостреному перебігу пародонтиту ряду антибіотиків, зокрема сучасних препаратів групи макролідів, представником яких є азитроміцин. Антибактеріальний ефект азитроміцину проявляється у зменшенні чисельності шести видів пародонтопатогенних бактерій на 14-й день після початку лікування. Спостерігається ефект азитроміцину у вигляді попередження транзиторної бактеріємії (у 80% випадків), що супроводжує скейлінг і зняття під'ясенних відкладень.

Існують відомості про довготривале призначення азитроміцину, наприклад, по 600 мг щотижня протягом року, або по 600 мг три дні в перший тиждень, а потім 2-12 тиждів по 600 мг, тобто у субантибактеріальних дозах, коли він реалізує протизапальну дію.

Отже, на сьогоднішній день обговорюються переважно дві стратегії застосування азитроміцину, в тому числі і для лікування генералізованого пародонтиту, – коротким та тривалим курсом. Разом з тим залишається остаточно не визначеним питання щодо схем призначення препарату при хронічному перебігу пародонтиту.

Не менший інтерес представляє розробка комплексу інформативних показників для підвищення чутливості моніторингу активності перебігу пародонтиту. Серед численних показників (цитокінів, метаболітів перекисного окислення ліпідів та інших метаболітів сполучної й кісткової тканини, які вивільняються у кривікулярну рідину чи пародонтальні кишені при посиленні запалення і деструкції) заслуговує увагу вивчення у вмісті пародонтальних кишень активності аланіна- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ) та

інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). Визначення перших може бути чутливим, доступним і простим методом оцінки активності руйнування періодонтальної зв'язки у ділянці запалення. ІЛ-1 β має відношення до посилення локального запалення, стимуляції Т- і В-лімфоцитів; посилює експресію судинних адгезивних молекул, хемотаксис мононуклеарів з судин, посилюючи інфільтрацію мононуклеарів у вогнище раннього запалення; стимулює власну продукцію у нових інфільтруючих моноцитах; індукує експресію кількох матриксних металопротеїназ резидентними фібробластами, підтримуючи деградацію міжклітинного матриксу. Локальна концентрація ІЛ-1 відображає сумарну активність основних імунних процесів

Таким чином, тема представленого дисертаційного дослідження є актуальною і відповідає потребам сучасної стоматології, а виконані дослідження становлять значний інтерес для науки і практики.

Дисертаційна робота є самостійним фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії за угодою із МОЗ України «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань» (№ ДР 0109U001629).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Дисертація Непокупної-Слабодянюк Т.С. виконана на сучасному методичному рівні і клінічному матеріалі, що отриманий при динамічному обстеженні 60 пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом віком 26-70 років різного ступеня тяжкості, поділених на три групи в залежності від запропонованої методики лікування.

Сформульовані положення і висновки дисертації обґрунтовані і погодяться зі змістом роботи. Вірогідність отриманих результатів забезпечена достатньою кількістю клініко-лабораторних спостережень, адекватністю використаних клінічних, рентгенологічних та біохімічних методів дослідження, аналізом найближчих і віддалених результатів лікування, математичною обробкою даних з використанням сучасних комп'ютерних технологій.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що автором вперше визначена доцільність поєднаного вивчення рівнів таких показників як АЛТ і АСТ та I-1 β у вмісті пародонтальних кишень в якості біомаркерів активності запальних процесів у пародонтальній зв'язці при хронічному генералізованому пародонтиті.

Отриманні дані щодо клініко-лабораторної ефективності короткочасного курсу антибіотикотерапії азитроміцином в комплексній терапії пародонтиту у пацієнтів із загальною хронічною патологією. Вперше продемонстровано позитивну динаміку середніх рівнів зазначених вище біохімічних показників у пародонтальних кишнях порівняно з групою пацієнтів, у якій не передбачалася системна антибіотикотерапія, що дозволило дисертанту зробити висновок про зменшення деструкції кістки пародонта на тлі застосування азитроміцину у віддалені терміни.

Вперше на підставі результатів комплексного обстеження хворих доведена доцільність тривалого застосування азитроміцину при лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту на тлі відсутності або наявності супутніх соматичних захворювань та задовільною переносимістю препарату.

Принципово новим в роботі є клініко-лабораторне підтвердження переваги тривалого лікування пародонтиту азитроміцином (13 тижнів) над короткочасним (3 дні).

Отримано додаткове обґрунтування ефективності застосування візуальної аналогової шкали для оцінки власного стану стоматологічного здоров'я пацієнтів.

Практична значимість дисертаційної роботи Непокупної-Слабодянюк Т.С., насамперед, полягає в розробці чітких показань щодо диференційованого призначення короткотривалого чи довготривалого лікування хронічного генералізованого пародонтиту азитроміцином в залежності від ряду факторів: активності перебігу захворювання, відсутності або наявності супутньої соматичної патології, яка здатна модифікувати перебіг пародонтиту, переносимості препарату.

Отримано деклараційний патент України на корисну модель на спосіб системної антибіотикотерапії при не хірургічному лікуванні хронічного генералізованого пародонтиту (№ 88041).

Доведено доцільність застосування довготривалого курсу азитроміцину у дозі 500 мг 1 раз на день 7 днів, далі по 500 мг 1 раз на тиждень 12 тижнів в комплексній терапії хронічного пародонтиту I-III ступенів тяжкості.

Застосування короткого курсу лікування азитроміцином (по 500 мг 1 раз на день протягом 3 днів) показано в комплексній терапії пародонтиту I-III ступенів тяжкості, при загостреному перебігу, у пацієнтів в т.ч. і із супутніми хронічними захворюваннями, що провокують розвиток пародонтиту, за неможливості застосування тривалого курсу, з прогнозуємою клінічною ефективністю 50% протягом до 180 ± 5 днів.

Практичним лікарям запропонована низка біохімічних інформативних показників для визначення інтенсивності запалення в тканинах пародонта. Використані у дослідженні додаткові методики моніторингу активності запалення у пародонтальній зв'язці (рівні ІЛ-1, АСТ, АЛТ) є доступними й інформативними біомаркерами. Рекомендовано визначення АЛТ, АСТ у вмісті пародонтальних кишень для визначення інтенсивності запалення в тканинах пародонта, концентрації ІЛ-1 у пародонтальних кишнях – для визначення активності сумарного імунного запалення при ХГП I-III ступенів тяжкості.

Для суб'єктивної оцінки стану стоматологічного здоров'я пацієнтів запропоновано застосування візуальної аналогової шкали.

Матеріали дисертації використовують в учбовому процесі на кафедрі післядипломної освіти лікарів-стоматологів ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава; на кафедрі стоматології Харківського Національного медичного університету, м. Харків; у практичній діяльності комунальної установи «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна клінічна поліклініка», м. Полтава та комунального закладу «Обласна стоматологічна поліклініка», м. Дніпропетровськ.

Повнота викладу наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, в публікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 5 статей у фахових журналах, затверджених ВАК України, що відповідає вимогам щодо кандидатських дисертацій. Результати роботи представлялися на науково-практичних конференціях різного рівня; впроваджені в стоматологічних закладах м. Полтави, м. Дніпропетровська; використовуються в учбовому процесі провідних стоматологічних ВУЗів України.

Оцінка змісту роботи і зауваження по дисертації.

Дисертація Непокупної-Слабодянюк Т.С. на тему «Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином» викладена українською мовою на 163 сторінках комп'ютерного набору та має традиційну структуру: складається з вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, розділу з аналізом та узагальненням результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Основний текст займає 122 сторінки. Фактичні дані зведені в 26 таблицях, наведено 7 рисунків.

Основні зауваження по оформленню дисертації:

- 1. В назві роботи не повинен бути акцент на хронічний пародонтит, так як у подальшому розглядаються питання застосування азитроміцину при загостреному перебігу захворювання.*
- 2. У роботі практично відсутні основні документальні матеріали, а саме, фотографії ясен та рентгенографічні знімки хворих в динаміці лікування, виписки з історії хвороби пацієнтів I та II груп. Це суперечить рекомендаціям ВАК України відносно оформлення клінічних дисертацій та значно погіршує сприйняття поданого.*

У **вступі** на 7 сторінках (7-13 стор.) представлена актуальність теми дисертаційної роботи, її зв'язок з науково-дослідною роботою ВДНЗУ «УМСА», визначене коло невирішених питань щодо призначення азитроміцину

при лікуванні хворих на хронічний генералізований пародонтит, поставлені мета і завдання дослідження, освітлені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, упровадження їх у практичну охорону здоров'я, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації і відображення їх у наукових публікаціях.

Зауваження:

1. *В меті роботи Ви вказуєте на розробку комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту, хоча в дослідженні присутні хворі з загостренням захворювання.*

Розділ 1 «Огляд літератури» (14-49 стор.) представлений 5 підрозділами на 26 сторінках. Проведено детальніший аналіз відомих даних про етіологію, патогенез, фактори ризику хронічного генералізованого пародонтиту, методи діагностики та напрямки лікування захворювання, який дозволив автору зробити наступні висновки:

1. Хронічний пародонтит – захворювання полімікробної етіології, зумовлене, у високій мірі, факторами ризику.

2. Активність біоплівки у порожнині рота у більшій мірі, ніж кількісні характеристики бактерій, має значення у прогресуванні пародонтиту.

3. Розвиток пародонтиту зумовлений взаємодією між пародонтопатогенними мікроорганізмами і захисними силами власне макроорганізму, тому, окрім клінічних ознак перебігу хронічного пародонтиту, важливо використовувати ендogenousні маркери для визначення субклінічної активності захворювання та моніторингу лікування, такі як ІЛ-1, АЛТ, АСТ.

4. Мікробні комплекси у ясенній борозні та пародонтальних кишнях корелюють із рядом біомаркерів кривікулярної рідини, зокрема концентрацією ІЛ-1 β .

5. Зміни цитокінового профілю кривікулярної рідини при хронічному генералізованому пародонтиті є наслідком патогенезу пародонтиту і враховуються при діагностиці й терапевтичних втручаннях.

6.Сучасні дані підтверджують взаємозв'язок між клінічним запаленням й деструкцією періодонтальних тканин та рівнями АЛТ, АСТ у слині, що свідчить про клінічне значення цих маркерів для моніторингу пародонтальної терапії.

7.ІЛ-1 відображає рівень запалення, тоді як АЛТ, АСТ – активність руйнування тканин пародонту.

8.Через складний, багатогранний характер пародонтиту окремі, поодинокі біомаркери не достатні для діагностики.

9.Мануальний та машинний спосіб зняття зубних відкладень чи їх поєднання за клінічними наслідками та прогнозом достовірно не відрізняються.

10.Протизапальна терапія при пародонтиті, у якості додаткових засобів терапії, модулює медіатори запалення та відіграє значну роль.

11.Окрім рутинного скейлінгу, системне використання антибактеріальних засобів підвищує ефективність терапії при хронічному пародонтиті.

12.Серед антибактеріальних агентів особливої уваги заслуговує азитроміцин, як засіб, що проникає в бактеріальну біоплівку, депонується у клітинах макроорганізму, активний проти пародонтопатогенної мікрофлори, добре переноситься, а у субантимікробних дозах виявляє інший ніж антибіотик ефект – по суті, протизапальний.

Огляд літератури в цілому написаний грамотно, в повній мірі відображує суть питань, що висвітлюються. Наведений в розділі матеріал служить гарною теоретичною базою для проведення власних досліджень.

Зауваження:

1. *Обсяг огляду літератури перевищує дозволений, згідно вимогам ВАК, більш ніж на 9%.*
2. *На наш погляд, обсяг огляду літератури можна скоротити за рахунок підрозділу 1.3.*

У **розділі 2** на 14 сторінках (50-63 стор.) описані дизайн дослідження, що включає критерії включення та виключення пацієнтів з дослідження, можливі побічні ефекти, схему візитів пацієнтів до лікаря, методика клінічного

обстеження пацієнтів, представлені протоколи пародонтологічного лікування та методики лабораторних і статистичних досліджень.

Зауваження:

1. *Ми вважаємо, що Ви обрали дуже великий віковий розкид пацієнтів, що негативно впливатиме на вірогідність результатів.*

Розділ 3 викладений на 39 сторінках (64-102 стор.). В ньому автор дає розширену клінічну з використанням основних пародонтальних індексів та лабораторну характеристику пацієнтів в кожній групі, аналізує ефективність комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином в безпосередні та віддалені терміни у порівнянні з результатами місцевого стандартного лікування.

За даними автора, позитивний клінічний ефект місцевого лікування тривав до 3-х місяців у 35% хворих.

Короткочасний курс ад'ювантної антибіотикотерапії азитроміцином при пародонтиті дозволяє досягти стійкий позитивний клінічний ефект у 50% хворих на протязі до 180 ± 5 днів.

Тривалий курс ад'ювантної антибіотикотерапії азитроміцином у спостережуваних хворих дозволяє досягти стійкий позитивний клінічний ефект у 80% хворих протягом 360 днів із задовільною переносимістю.

Зауваження:

1. *Відсутні дані про розподіл хворих в залежності від вікової категорії в кожній групі.*
2. *Не зовсім коректна назва підрозділу 3.1 (лабораторна характеристика пацієнтів).*
3. *Серйозним недоліком цієї глави є практично відсутність наочного матеріалу.*
4. *Ви наводите дуже великий процент випадків аномалійного прикусу у пацієнтів з пародонтитом (83%). Чим Ви пояснюєте таку ситуацію?*

5. На наш погляд, великий по обсягу матеріал цієї глави треба було розбити на декілька окремих глав.
6. Не зовсім зрозумілий термін «ефективність стандартної пародонтологічної терапії» (стор. 74).
7. Скорочення терміну «індекс рухомості –IP» не відображено у переліку скорочень (табл. 3.3, стор. 68).
8. В табл. 3.1 загальна кількість хворих на цукровий діабет – 3, а насправді їх 4.
9. Ступінь тяжкості пародонтиту, що наводяться в табл. 3.4, не відповідає даним, які приводить дисертант.
10. Не зовсім коректно підраховувати середні показники по групам, не враховуючі ступінь тяжкості захворювання (табл. 3.3)..
11. Згідно наведеним Вами даним, лише хворі з хронічним некалькульозним холециститом у стані ремісії звернулися до лікаря з приводу загостреної одонтопатології (табл.3.7, стор. 77). Який взаємозв'язок?
12. Відсутні загальні висновки по розділу.

У **розділі** "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" на 30 сторінках (103-132 стор.) дисертації проведено обговорення та аналіз отриманих результатів, дано їх теоретичне і практичне обґрунтування, підведені підсумки роботи, що полягли в основу висновків і практичних рекомендацій.

Зауваження: *нема.*

Висновки (133-134 стор.) підтверджені матеріалами дисертації і відповідають поставленим завданням.

Зауваження:

1. Кількість висновків збільшено у порівнянні з завданнями.

Практичні рекомендації (135 стор.) сформульовані чітко і також відповідають отриманим результатам роботи.

Зауваження: *нема.*

Список літератури досить повний, містить 261 джерело інформації, серед них 45 російською та українською мовою і 216 – іноземних.

Зауваження: нема.

Зміст *автореферату* є ідентичним змісту основних положень дисертаційної роботи.

Зауваження: нема.

У цілому, дисертаційна робота Непокупної-Слабодянюк Тетяни Сергіївни «Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином» представляє значний науковий інтерес і безумовну теоретичну і практичну цінність. При викладі фактичного матеріалу існують деякі недоліки, є одиничні граматичні помилки, однак дані погрішності не змінюють суті роботи. Слід зазначити, що наведені в рецензії зауваження не носять принципового значення і суттєво не впливають на загальне позитивне враження від наукової праці як за змістом, так і за оформленням.

В плані дискусії пропоную дисертанту надати пояснення по деяким питанням:

1. Як Ви пояснюєте, що гігієнічні індекси після лікування, згідно протоколу, погіршилося в першій групі? За рахунок незадовільної гігієни чи неефективної терапії?
2. На стор. 76 Ви наводите дані, що у хворих одночасно збільшується глибина пародонтальних кишень і рецесія ясен. Як це можливо клінічно.
3. Поясніть, будь ласка, з якою метою Ви призначаєте антибіотик хворим на хронічний перебіг пародонтиту I ступеня тяжкості та чи призначалися на тлі антибіотикотерапії пробіотики?
4. Чи відрізняється принципово лікування генералізованого пародонтиту I та III ступеня тяжкості та в чому відмінності?
5. Чи враховували Ви вікові зміни в тканинах пародонта? Перебіг пародонтиту у молодих осіб та хворих 70 років принципово буде

відрізняться.

6. На якому етапі лікування проводилися ортодонтичні втручання (стор. 59).

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота дисертаційна робота Непокупної-Слабодянюк Т.С. «Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитриміцином» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні та клініко-лабораторні результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання – підвищення ефективності лікування хронічного генералізованого пародонтита шляхом застосування азитриміцину на підставі вивчення динаміки інформативних клініко-лабораторних показників.

Отримані результати і зроблені висновки підтверджені достатнім обсягом проведених клініко-лабораторних досліджень на сучасному методичному рівні і досить повно опубліковані. У результаті проведеного дослідження сформульовані нові наукові положення і рекомендації для практичної охорони здоров'я.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, їх науковою новизною і практичною значимістю, за оформленням роботи повністю відповідає нормативним вимогам постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. (п.11 «Порядку...»), а її автор Непокупна-Слабодянюк Тетяна Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри терапевтичної стоматології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

докт. мед. наук, професор

А.В. Самойленко

