

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри стоматології, терапевтичної стоматології ХМАПО Куцевляк В.Ф. на дисертаційну роботу Непокупної-Слободянюк Тетяни Сергіївни «Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином» подану на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 стоматологія у спеціалізовану раду Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія»

Актуальність теми

Доведено, що розвиток пародонтита частіше всього асоціюється з персистенцією в тканинах парадонта пародонтопатогенів, яких нараховується в теперешній час більш двадцяті. Склад мікробіоценозу порожнини рота не тільки впливає на розвиток хронічних запальних захворювань пародонта і характеру їх перебігу, але й побічно може відображати самостійний стан хворого, недосконалість його імунної та ендокринної системи.

Участь численних механізмів запалення в патогенезі хронічного пародонтиту, реколонізація мікробної біоплівки, процеси ремоделювання тканин підтримують прогресування захворювання (Шинкевич В.И., Кайдашев И.П., 2012). Тому важливою є розробка раціональної терапії з використанням антибіотиків у комплексі пародонтологічного лікування, у той же час треба дотримуватися строгих показань для застосування такої терапії. Враховуючи вище наведене автор присвятив цим питанням дану дисертаційну роботу.

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

Дисертаційна робота Непокупної-Слободянюк Т.С. є самостійним фрагментом НДР ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»: «Визначення ролі поліморфізму Toll – подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань» ДР №0109U001629. Авторка є безпосереднім виконавцем фрагменту зазначеної теми.

Дисертаційна робота Непокупної-Слободянюк Т.С. виконана на сучасному рівні, побудована по традиційному плану, складається з введення, аналітичного огляду літератури, розгляду об'єктів та методів дослідження, результатів особистих досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Фактичні результати досліджень надані у 15 таблицях, ілюстровані 8 малюнками та 5 фотокартками. Бібліографія містить 261 джерело, з них 45 вітчизняних і 216 англомовних авторів.

Автором поставлена мета – розробка комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтита шляхом дослідження режимів призначення азитроміцину для покращення ефективності лікування та його віддалених наслідків.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані 4 завдання, для їх рішення були використані клінічні методи дослідження, згідно протоколів надання стоматологічної допомоги; сумарну активність основних локальних імунних процесів у періодонті вивчали по числу ІЛ-1 у вмісті пародонтальних кішень; рівні активності АЛТ (аланінамінотрансфераза) та АСТ (аспартатамінотрансфераза) у пародонтальних кишнях які слугували біомаркерами локального запального руйнування тканин пародонта. Статистичні методи – для математичного аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертантом вперше доведено ефективність призначення тривалого курсу азитроміцину у комплексі лікування ХГП I-III ступенів тяжкості у пацієнтів без та із супутніми хронічними захворюваннями.

Вперше обгрунтовано доцільність поєданого визначення рівнів АЛТ, АСТ та ІЛ-1 у вмісті пародонтальних кишень у якості біомаркерів активності запальних процесів у пародонтальній зв'язці при ХГП.

Отримані нові підтвердження клінічного ефекту у вигляді зниження активності АЛТ, АСТ і рівня ІЛ-1 β у вмісті пародонтальних кишень як маркерів інтенсивності запальної деструкції тканин пародонту.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що автором доведена доцільність застосування довготривалого та короткого курсу азитроміцину в комплексній терапії хворих ХГП, що може бути використано в практичній стоматології.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження що до оформлення дисертації.

У вступі дисертант переконливо обгрунтовує актуальність проблеми, її значимість для сучасної стоматології, мету та завдання дослідження, науково-практичну значимість роботи.

Огляд літератури складається із 5 підрозділів, викладений на 35 сторінках. Дисертант висвітлив в огляді практичного всі аспекти які стосуються патології пародонта: етіологія, патогенез, фактори ризику, діагностика при хронічному пародонтиті й напрямки лікування. На наш погляд так досконало розглядати всі аспекти не потрібно, а зупинитися тільки на питаннях які безпосередньо відносяться до дисертаційної роботи. Дуже цікаво було б зупинитися на сучасному погляді застосування антибіотиків в медицині й стоматології.

Не зважаючи на те, що огляд літератури сприймається з інтересом, скорочення його ніяк не вплило б на позитивну оцінку.

У підрозділі 1.5, де розглядаються напрямки лікування генералізованого пародонтита дисертант підкреслює, що відновлення періодонтальної зв'язки при пародонтиті є важливою метою багатьох розробок.

До перспективних напрямків лікування захворювань пародонту належать генна терапія, терапія з використанням стовбурових клітин та РНК-інтерференція.

Розглядаючи консервативну терапію дисертант підкреслює, що за даними R.Hirsch, H.Deng, M.N. Laohachai (2012) поєднання ефектів антибактеріального, протизапального і регенеруючого на тканини пародонта можливо досягти за допомогою використання антибіотика азитраміцину, який за ствердженнями авторів, володіє потрійним ефектом у лікуванні пародонтиту:

пригнічення пародонтопатогенів, протизапальна дія, і загоєння в наслідок депонування всередині макрофагів і фібробластів, навіть після єдиного курсу з трьох таблеток. Однак, клінічні пародонтологічні дослідження ще мають це підтвердити.

На прикінці огляду літератури дисертант робить висновки зокрема, що серед антибактеріальних агентів особливої уваги заслуговує азитрамідин, як засіб, що проникає в бактеріальну біоплівку, депонується у клітинах макроорганізму, активний проти пародонтальної мікрофлори, добре переноситься, а у субантимікробних дозах виявляє інший ніж антибіотик ефект – по суті, протизапальний. Для підтвердження цих заключень дисертант вважає доцільним проведення особистих досліджень.

Други розділ роботи присвячений викладанню матеріалів та методів дослідження.

У клінічне дослідження були включені 60 пацієнтів, віком від 26 до 70 років, які були розподілені на 3 групи по 20 пацієнтів. Критеріями включення у дослідження були – наявність у пацієнтів ХГП I, II, III ступені тяжкості; відмова від радикальних хірургічних методів лікування ХГП.

Пацієнтам першої групи не призначали системної антибіотикотерапії; пацієнтам другої групи призначали короткочасну антибіотикотерапію азитроміцином; пацієнтам третьої групи призначали тривалу антибіотикотерапію азитроміцином.

Для кожної групи оцінювали ефективність лікування, повторно оглядали через 2 тижні, 1 місяць, через 3 місяці, через 6 місяців, та через 12 місяців – у ці відвідування проводили пародонтологічне обстеження і обов'язково отримували проби для визначення концентрації ІЛ-1, активності АЛТ, АСТ. За відповідними показаннями проводили підтримуючу терапію.

Третій розділ роботи присвячений ефективності комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та тривалої антибіотикотерапії азитроміцином. Розділ складається із 5 підрозділів, викладений на 40 сторінках.

В підрозділі 3.1. дисертант зупиняється на клінічній та лабораторній характеристиці пацієнтів і розподілі на групи клінічного дослідження. Для нівелювання впливу системних хронічних захворювань на перебіг ХГП і ефективність його лікування дисертант попарно розподілив пацієнтів з аналогічними супутніми захворюваннями у групи дослідження, тобто, в кожній досліджувальній групі була рівна кількість пацієнтів з аналогічними супутніми захворюваннями. Після проведення скринингу та верифікації був встановлений діагноз хронічний генералізований пародонтит, характер перебігу – загострення і певний ступінь його тяжкості.

Критеріями субклінічного моніторингу активності локального запалення і лікування ХГП слугували біохімічні показники ІЛ-1 β , АЛТ і АСТ у пародонтальних кишнях (Voshie H. et al. 2007). АСТ і АЛТ є неспецифічними маркерами клітинного руйнування; ІЛ-1 – відображає внесок сумарних імунних процесів у запалення (Grigoriadonet M.E. et al, 2010).

В підрозділах 3.2; 3.3; 3.4; 3.5 розглядаються результати комплексної терапії хворих на хронічний генералізований пародонтит без застосування й зі застосуванням антибіотикотерапії азитроміцином та оцінка віддалених результатів.

Аналіз динаміки клінічних індексів пацієнтів 1-ї групи показав, що через 90 днів після лікування посилення запалення тканин пародонту спостерігалось у 65% (13 із 20) пацієнтів. Середні індекси: гігієни, кровоточивості, рухомості зубів, РМА та глибина власне пародонтальних карманів зростали, порівняно із станом відразу після першого підтримуючого лікування, залишаючись менше, ніж до лікування. Індекс Рассела збільшувався достовірно, порівняно із станом до лікування, що можна розцінювати як несприятливу ознаку і втрату позитивного ефекту стандартного лікування.

Аналіз динаміки клінічних індексів у 2-й групі показав, що через 180 днів спостереження, середні індекси гігієни збільшувалися, хоча були менші, ніж до лікування. Середні рівні ІЛ-1, АСТ та АЛТ у пародонтальних кишнях пацієнтів 2-ї групи знижувалися на 30-й день і достовірно не змінювалися на

90-й день. На час 180 днів ці показники зросли і не відрізнялися від стану до першого курсу підтримуючої терапії, так само і на кінець спостереження. Ці додаткові показники підтвердили стабільний клінічний ефект короткого курсу азитроміцину на протязі трьох місяців.

Аналіз динаміки клінічних індексів пацієнтів 3-ої групи показав, що на всіх етапах дослідження середні клінічні індекси зберігалися на достовірно покращеному, порівняно із станом до лікування рівні. Навіть без підтримуючої пародонтальної терапії, гігієнічний ефект першої підтримуючої терапії був на високому рівні у пацієнтів 3-ої групи, що свідчить про регуляцію реколонізації біоплівки поверхні зубів і ясенної борозни. Протягом всього дослідження рівні ІЛ-1, АСТ і АЛТ у пародонтальних кишнях хворих 3-ої групи були достовірно нижче, ніж до лікування, $p \leq 0,05$.

При порівнянні трьох груп на кінець спостереження, друга і третя групи характеризувалися меншою кількістю зубного каменю і меншими значеннями РМА, що відображає кращий ефект лікування, порівняно з контрольною, у якій проводили тільки стандартне лікування. Третя група характеризувалася додатковими ефектами: вираженим зменшенням кровоточивості, рухомості зубів, глибини пародонтальних кишень, меншою рецесією ясен і індексом Рассела. У цій групі середні РМА, кровоточивість, індекс Расселазберігали стабільність, починаючи з 90-го дня, а індекс рухомості зубів і рецесія ясен – з 30-го.

Аналізуючи отримані результати дисертант приходять до висновку, що тривалий курс азитроміцину при пародонті дозволяє досягти стійкий клінічний ефект у 80% хворих протягом щонайменше року із задовільною переносимістю препарату, а короткий курс – має позитивний клінічний ефект у 50% хворих протягом до півроку.

По розділу виникли зауваження.

1. На наш погляд 3-й розділ роботи доцільно було б розділити на 2, або 3 розділа, де відокремо навести результати роботи по 3-м групам дослідження.

2. Не зважаючи на те, що матеріал викладено повно, сприймається з інтересом, на наш погляд, фотокартки порожнини рота хворих і рентгенографічне дослідження по кожній групі хворих поповнили б доказову базу дисертації.

По закінченню розділа надається заключення і літературні джерела в яких висвітлені матеріали розділів.

Далі дисертант зупиняється на аналізі та узагальнені отриманих результатів. У ньому приведено обгрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, лабораторних досліджень. Автор підкреслює, що основні положення за власною темою (цит.с.121) це вплив над'ясенної бляшки на формування під'ясенної і те, що умови мікросередовища (рН, кисень, редокс-потенціал, кислотно-відновний потенціал, молекули запалення, амінокислотний склад кривікулярної рідини та інші речовини як субстрати, походженням з їжі та макроорганізму) впливають на бактеріальну реколонізацію.

Висновки відповідають складу отриманих дисертантом результатів.

За планом дискусії прошу відповісти на деякі запитання:

1. Які показання для призначення антибіотико-терапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит I ступеню?
2. Чи потребує призначення препаратів антигрибкової дії при застосуванні довгострокової антибіотикотерапії азитроміцином?
3. Чи застосовували Ви при проведенні професійної гігієни апарат Вектор?
4. Що Ви відносите до нерадикальних хірургічних втручань і чи проводили Ви пацієнтам закритий кюретаж пародонтальних кишень?
5. Як Ви робили заключення по показникам, коли в групі спостереження були хворі ГП I, II, III ступеня?

За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 7 наукових праць, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у зарубіжному друкованому виданні, отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

Принципових зауважень щодо оформлення дисертації немає, зауваження не носять принципового характеру, не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

Заключення.

Дисертаційна робота Непокупної-Слободянюк Тетяни Сергіївни «Комплексна терапія хворих на хронічний генералізований пародонтит із застосуванням короткочасної та довготривалої антибіотикотерапії азитроміцином» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню наукової задачі – підвищенню ефективності комплексної терапії хронічного генералізованого пародонтиту I, II, III ступенів тяжкості, за допомогою системного застосування азитроміцину, що сприяло знищенню пародонтопатогенної мікробної біоплівки та пригнічувало місцеве хронічне запалення. За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, їх достовірністю й новизною, обґрунтованістю – повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567», а її автор Непокупна-Слободянюк Т.С. заслуговує пошукованого ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри стоматології,
терапевтичної стоматології ХМАПО

доктор медичних наук, професор *В.Ф. Куцевляк*

