

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології ХМАПО Куцевляк В.Ф. на дисертаційну роботу Гінжол Ігора Васильовича «Оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластичної хіміотерапії» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія у спеціалізовану вчену раду Д41.536.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми

В структурі онкологічної захворюваності та смертності від онкології жіночого населення в усьому світі займають перше місце злякисні пухлини грудної залози.

В останні роки підходи до лікування РМЗ (рака молочної залози) суттєво змінилися і торкнулися переважно, ранньої діагностики РМЗ і ширшого використання хіміотерапії (ХТ), що дозволяє не тільки продовжити життя хворого, але і поліпшити його якість (Стенина М.Б., с соавт., 2018).

Але проблемою при використанні хіміопрепаратів є їх системна токсичність, пов'язана в першу чергу, з невибірковою дією на клітини (як на пухлинні, так і на здорові в фазі літозу (Орлова Р.В., с соавт., 2015).

Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що при лікуванні онкологічних хворих розвивається ряд метаболічних, судинних порушень і імунологічних реакцій, в результаті яких обтяжується перебіг цілого ряду захворювань, в тому числі і захворювань пародонту. На формування клінічної картини при захворюваннях пародонту послідовно впливають мікроорганізми зубного нальоту, порушення мікроциркуляторного гемостазу, дисбаланс системи перекисного окислення ліпідів то що.

Ускладнений перебіг захворювань пародонту у жінок з РМЗ, недостатня ефективність терапії, тривалість лікування, зниження працездатності таких

пацієнток визначають актуальність проблеми, її медичну, економічну та соціальну значимість, що й послужило основою даної дисертаційної роботи.

Достовірність та новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

Наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Гінжул Ігора Васильовича виконана в межах науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» - «Дисбіотичні аспекти патогенеза і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту». Автор був співвиконавцем вищевказаної науково-дослідної роботи.

Дисертаційна робота Гінжул І.В. – клініко-експериментальне дослідження виконано на сучасному рівні, побудовано за традиційним планом і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури (203 джерела, з яких 97 написано латиницею) і додатку. Робота ілюстрована 21 малюнками та містить 25 таблиць.

Експериментальні дослідження включали 3 серії з використанням 96 білих щурів стадного розведення.

У клінічних дослідженнях взяло участь 126 жінок віком від 32 до 46 років.

Мета дослідження – підвищення ефективності комплексного лікування та профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок, що перенесли хіміотерапію з приводу рака молочної залози, шляхом вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та обґрунтування використання комплексної терапії, що включає протизапальні, імуностимулюючі, мукозо- і гепатопротекторні засоби.

Для досягнення мети дослідження були визначені 5 завдань. Для їх рішення були використані сучасні високоінформативні методи дослідження – клінічні, клініко-лабораторні, експериментальні, статистичні.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертантом доповнено наукові дані про те, що генералізований пародонтит у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії перебігає на тлі вираженого імунодефіциту, що є несприятливою прогностичною ознакою у прогресуванні захворювань пародонту. Також автором встановлено особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту та гомеостазу ротової рідини й показано 100% поширеність пародонтиту з превалюванням дистрофічних змін в пародонті у поєднанні з поганим гігієнічним рівнем, гіпосалівацією та значним зниженням неспецифічного захисту порожнини рота.

За результатами експериментальних досліджень автором доведено, що введення протипухлинного засобу циклофосфану знижує неспецифічну імунологічну реактивність, причому в тканинах ясен спостерігається більш виражене зниження неспецифічного імунітету (на 39,9% проти 32,9% у сироватці крові).

Дисертантом доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію що дозволило нормалізувати стан тканин пародонта, біохімічні показники ротової рідини та імунологічний статус хворих.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому що для лікування і профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії дисертантом запропоновано використання комплексу засобів місцевої (мукозальні гелі з протизапальним, антиоксидантним, імуностимулюючим, антидисбіотичним ефектом та здатністю стимулювати слиновиділення) і загальної дії (засоби з імуномодулюючим, гепатопротекторним та заспокійливим ефектом), та схема індивідуальної гігієни порожнини рота для використання у період ремісії генералізованого пародонтиту.

Автором доведено, що використання запропонованої комплексної терапії значно зменшує кількість скарг хворих, сприяє покращенню гігієнічного стану

порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення то що.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення.

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

Огляд літератури присвячений взаємозв'язку раку молочної залози і проведеною хіміотерапією із захворюваннями пародонту, методам їх профілактики і лікування, складається із 3-х підрозділів в яких дисертант зупиняється на питаннях раку молочної залози та його взаємозв'язку із захворюваннями пародонту; впливу хіміотерапії раку молочної залози на організм людини й тканини порожнини рота; сучасних уявленнях про етіологію, патогенез та лікування захворювань пародонту.

Дисертант підкреслює, що численними дослідженнями встановлено, що в Україні РМЗ займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок і захворюваність продовжує зростати з кожним роком, молоді пацієнтки мають гірший прогноз порівняно з літніми жінками, що пояснюється більш агресивною формою раку. Запалення та канцерогенез можуть бути пов'язані двома можливими способами:

1. зовнішній механізм, при якому стійке постійне запальне навантаження може посилити сприйнятливність до початку раку;

2. внутрішній механізм, де набуті генетичні зміни можуть викликати розвиток пухлини.

Доведено, що захворювання пародонту можуть бути потенційним фактором ризику РМЗ у жінок, а пародонтальна терапія може являти собою ефективну профілактичну міру проти онкологічного захворювання.

Дослідженнями L. Susan Taichman із співавт. доведено, що сам РМЗ суттєво не впливає на поширеність гінгівіту або пародонтиту у обстежених

осіб – проте подальше лікування (ХТ, опромінення) дуже погіршують стан тканин порожнини рота, завдяки тому, що всі протипухлинні препарати мають токсичну дію. Побічні ефекти хіміотерапії у патогенетичному аспекті можуть бути розділені на первинні, пов'язані безпосереднім побічною дією цитостатиків; вторинні – опосередковані і є наслідком перших.

На думку Taichman H. et al. (2014) до основних ускладнень лікування РМЗ з боку порожнини рота можна віднести мукозит, ксеростомію, бактеріальну, грибову або вірусну інфекцію; карієс зубів; дисгезію та остеонекроз, зміни тканин пародонту, включаючи гінгівіт, ясенні кровотечі та пародонтальну інфекцію. Променева терапія, що застосовується при РМЗ може викликати лише минущу ксеростомію, тим часом вплив хіміотерапії на слиновиділення є більш серйозним.

Кажучи про сучасні уявлення про етіологію, патогенез та лікування захворювань пародонту слід відмітити, що цей підрозділ викладений на 9 сторінках – це дуже замало для такого матеріалу, тому автору, на наш погляд, не зовсім вдалося викласти струнко суть цих питань, хоча в підрозділі наведені цікаві нові погляди на лікування хвороб пародонту.

На прикінці огляду літератури дисертант дійшов до висновку, що хіміотерапевтичні препарати надають системну токсичну дію, хронічна одонтогенна інфекція на тлі імуносупресивної дії хіміотерапії та стресового стану хворих значно обтяжує перебіг захворювань порожнини рота, а в деяких випадках може бути причиною розвитку септичних станів, що загрожують життю пацієнта. Оцінка стану здоров'я ротової порожнини до, під час та в кінці лікування повинна бути включена до протоколів лікування хворих з РМЗ, щоб перехопити початкові ураження та сприяти прихильності пацієнта до лікування.

У цілому огляд літератури читається з інтересом, зауважень не викликає.

Другий розділ роботи присвячений викладанню матеріалів та методів дослідження.

Для досягнення мети і реалізації завдань дослідження проведено комплекс клініко-експериментальних досліджень.

Всього було проведено 3 серії експериментальних досліджень з використанням 96 білих щурів стадного розведення.

Перший експеримент проведено з метою оцінки впливу протипухлинного препарату циклофосфану на стан неспецифічного імунітету в порожнині рота й в організмі в цілому. У досліді використано 20 білих щурів, поділених на 2 групи по 10 щурів у кожній: 1 група – контрольна (інтактні щури); 2 група – основна, щурам якої вводили циклофосфан внутрішньоочередно у дозі 45 мг/кг 2 рази.

Метою другого експерименту була оцінка впливу імунодефіцитного стану експериментальних тварин на регенеративні можливості СОПР. Було використано 48 білих щурів, яким був змодельований травматичний стоматит.

Третій експеримент проведено з метою визначення впливу гепатопротектору лекасил на стан слизової оболонки щоки щурів з токсичним гепатитом і порівняння його дії із загально відомим препаратом квертулін.

У клінічних дослідженнях взяло участь 126 жінок віком від 32 до 46 років.

Дисертантом були використані експериментальні методи – для оцінки впливу цитостатиків на неспецифічну імунологічну резистентність й оцінки ефективності використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту; морфологічні – для оцінки впливу цитостатиків на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота щурів; клінічні, клініко-лабораторні (імунологічні, біохімічні) – для оцінки стану тканин пародонту та рівня гігієни порожнини рота, гомеостазу ротової рідини й стану імунологічної реактивності організму у пацієток після проведеної хіміотерапії з приводу раку молочної залози та оцінки ефективності використання лікувально-профілактичних комплексів, статистичні – для визначення значущості виявлених відмінностей в групах порівняння.

В розділі представлені: характеристика лікувально-профілактичного комплексу для застосування в період активного пародонтологічного лікування генералізованого пародонтиту у жінок, що пройшли ХТ з приводу РМЗ та схема індивідуальної гігієни порожнини рота для застосування жінками, що пройшли ХТ з приводу РМЗ в період ремісії генералізованого пародонтиту.

Розділ третій присвячений результатам стоматологічного та клініко-лабораторного обстеження жінок з генералізованим пародонтитом після проведення хіміотерапії з приводу раку молочної залози.

Розділ складається із двох підрозділів, в яких висвітлені: клініко-лабораторна оцінка стану тканин пародонту, рівня гігієни порожнини рота й гомеостазу ротової рідини жінок з генералізованим пародонтитом після ХТ з приводу раку молочної залози та порівняльна оцінка стану тканин пародонту, гомеостазу ротової рідини, функціонального стану слинних залоз та імунологічної реактивності жінок з генералізованим пародонтитом I – II ступеню в залежності від наявності соматичної патології та проведення ХТ.

За результатами проведеного клініко-лабораторного обстеження пацієнток дисертантом встановлено, що наявність РМЗ та проведення ХТ суттєво впливає на стан тканин пародонту, що підтверджується 100%-ю розповсюдженістю у них генералізованого пародонтиту, переважно I – II ступеню, та результатами оцінки пародонтальних індексів в порівнянні з практично здоровими жінками аналогічного віку.

Автором доведено, що у жінок з РМЗ мотивації по догляду за порожниною рота знижені внаслідок психологічного стресу, викликаного діагностуванням онкологічного захворювання. При порівняльній оцінці перебігу ГП у жінок з РМЗ/ХТ та у жінок з ГП без соматичної патології були встановлені гірші показники стану пародонту з привалюванням дистрофічних змін в пародонті й деструкцією кісткової тканини.

Функціональна активність слинних залоз була знижена в 2 рази, що відповідало гіпосалівації II ступеню.

Стан імунологічної реактивності організму у пацієнок з ГП, за даними автора, після проведення ХТ з приводу РМЗ, характеризується серйозними дефектами функціонування імунної системи: лейкопенія, лімфопенія, зниження відсоткового і абсолютного вмісту практично усіх ланок імунологічної реактивності організму.

Автор підкреслює, що клінічне значення ГП визначає необхідність подальших випробувань засобів і методів та розробку нових підходів до лікування цієї патології у жінок після проведеної ХТ з приводу РМЗ.

Розділ закінчується висновками і списком джерел у яких викладені матеріали розділу.

Четвертий розділ роботи присвячений експериментальній оцінці впливу цитостатику на показники неспецифічного захисту й регенеративним властивостям слизової оболонки порожнини рота тварин, складається з 3-х підрозділів в яких доведено вплив циклофосфану на неспецифічний імунітет щурів, на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота і експериментальне обґрунтування використання гепатопротектору в умовах токсичного гепатиту.

Дисертантом доведено здатність протипухлинного препарату циклофосфану знижувати неспецифічну імунологічну реактивність у експериментальних тварин, причому в тканинах ясен спостерігалось більш виражене зниження неспецифічного імунітету (зниження активності лізоциму на 39,9%), ніж в сироватці крові (на 32,9%), а також встановлена виражена негативна дія на регенеративні властивості слизової оболонки порожнини рота, про що свідчить гіперактивація запального процесу і, як наслідок, утворення великих за площею некрозів в слизовій оболонці щоки експериментальних тварин.

В експерименті в умовах моделювання токсичного гепатиту доведено високу лікувально-профілактичну ефективність нового гепатопротектору, що містить лецитин, макуху розторопші та цитрат кальцію, та показано його

здатність гальмувати в слизовій оболонці щоки розвиток запалення (зниження активності еластази на 30,7%), нормалізувати мікробіоценоз (зменшення активності уреази на 26,8%, ступеня дисбіозу в 1,9 рази), збільшувати неспецифічний захист (збільшення активності лізоциму на 44,9%) в порожнині рота, а також знижувати в сироватці крові експериментальних тварин «печінкові» маркери (рівень білірубину на 20,4%, АЛТ на 56,9%, активність ЛФ на 48,9%).

Розділ закінчується резюме і списком опублікованих робіт по матеріалам розділу, зауважень не викликає.

П'ятий розділ роботи присвячений клініко-лабораторній оцінці ефективності використання комплексу заходів для лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення хіміотерапії, складається з 4-х підрозділів, присвячених клінічній ефективності комплексу заходів для лікування ГП у жінок з РМЗ після проведеної ХТ у найближчий термін; біохімічній оцінці змін гомеостазу ротової рідини жінок з РМЗ/ХТ після проведеного лікування; оцінці впливу комплексного лікування ГП у жінок після РМЗ /ХТ у віддалений термін спостереження.

За результатами проведених клініко-лабораторних досліджень доведена ефективність запропонованого комплексу засобів для включення в місцеве лікування ГП у жінок після РМЗ/ХТ, який передбачає застосування мукозо-адгезивних гелів «Квертулідон» і «Ехіпозол» та зубної пасти «Blend-a-med Pro-Expert Здорова свіжість», використання якого сприяє покращенню гігієнічного стану порожнини рота, зменшенню запального процесу в пародонті, стимуляції слиновиділення, що дало можливість отримати пародонтопротекторну ефективність 53,3% через 1 місяць після лікування.

Доведено, що при лікуванні ГП у пацієток після проведеної ХТ недостатньо тільки засобів місцевої терапії. Включення у лікувально-профілактичний комплекс засобів загальної дії (гепатопротектора «Лекасіл»,

імуномодулятора «Поліоксиданой» та заспокійливого «Адаптол») підвищує пародонтопротекторну ефективність проведеного лікування на 33,0%.

За результатами біохімічного дослідження ротової рідини пацієнток з ГП I-II ступеня після РМЗ/ХТ встановлено, що використання запропонованих ЛПК як місцевої дії, так і в поєднанні з ЛПК загальної дії призводить до ліквідації запального процесу, зменшення перекисного окислення ліпідів, підвищення неспецифічного та антиоксидантного захисту, нормалізації мікробіоценозу порожнини рота хворих.

Імунологічними дослідженнями доведений виражений імуномодулюючий ефект ЛПК загальної дії, до складу якого входить поліоксидоній, лекасіл та адаптол, що дозволило збільшити пародонтопротекторну ефективність лікування ГП у жінок з РМЗ/ХТ.

Оцінка проведеного лікування у віддалений термін спостереження показала високу ефективність повного ЛПК щодо профілактики загострень ГП у спостережуваних жінок і недостатність проведення тільки базової терапії ГП або використання ЛПК тільки місцевої дії, що підтверджується тривалістю ремісії захворювання, показниками гігієнічних та пародонтальних індексів, функціональною активністю слинних залоз.

На прикінці розділу дисертант робить резюме і наводить джерела літератури, в яких опубліковані матеріали розділу.

Далі дисертант зупиняється на аналізі та узагальненні отриманих результатів. У ньому проведено обґрунтоване обговорення результатів експериментальних і клінічних досліджень.

Висновки відповідають складу отриманих дисертантом результатів.

За планом дискусії прошу відповісти на деякі запитання:

1. Чим можна пояснити превалювання дистрофічних змін в пародонті у поєднанні з поганим гігієнічним рівнем у жінок з раком молочної залози після проведеної хіміотерапії?

2. Поясніть будь ласка за рахунок яких складових запропонованого комплексу засобів місцевої та загальної дії були досягнуті ефекти: протизапальні, антиоксидантні, імуностимулюючі, антидисбіотичні, гепатопротекторні та заспокійливі?

3. Чи являєтесь Ви співавтором використаних лікувальних засобів?

4. Який максимальний термін спостереження жінок з онкопатологією після проведеної хіміотерапії і застосування Вами лікувально-профілактичного комплексу?

Зауваження які були зроблені щодо оформлення дисертації не носять принципового характеру і не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

Заключення

Дисертаційна робота Гінжул Ігора Васильовича «Оптимізація лікування генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози після проведення антинеопластичної хіміотерапії» є завершеним науковим дослідженням присвяченим теоретичному узагальненню і новому вирішенню актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування та профілактики загострень генералізованого пародонтиту у жінок з раком молочної залози, що перенесли хіміотерапію, на основі вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювань пародонту та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

За своєю актуальністю та об'єктивністю висновків і практичному значенню робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. №567 (із змінами, внесеними згідно Постановою Кабінету

Міністрів України №656 від 19.08.2015р.), а її автор Гінжол Ігор Васильович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент
професор кафедри
хірургічної стоматології,
щелепно-лицевої хірургії
та стоматології ХМАПО
д.мед.н., професор

В. Куцевляк Куцевляк В.Ф.
Підпис _____ Засвідчую
Вчений секретар *В.Ф.*

