

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології ХМАПО Куцевляк В.Ф. на дисертаційну роботу Фурдичко Анастасії Іванівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією» подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22-стоматологія у спеціалізовану вчену раду Д41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми

Патологія пародонту на сьогодні залишається найросповсюдженішою проблемою серед стоматологічних захворювань, незважаючи на те, що в наукових дослідженнях цим питанням приділяють велику увагу – постійно доповнюються знання по патогенезу захворювань, удосконалюються методи профілактики та лікування.

Відтак у розвитку стоматологічних захворювань та їх перебігу важливу роль відіграє стан найважливішого метаболічного органу організму людини – печінки, що знайшло своє визначення в гепато-оральному синдромі (А.П. Левицкий, С.А. Демьяненко, 2012).

Однак, як показали дослідження останніх років, у патогенезі гепаторального синдрому вирішальну позицію займають не метаболічні порушення, а неспроможність печінки здійснювати антимікробну функцію (А.П. Левицкий тв інш., 2011), реалізація якої полягає у створенні бар'єру по відношенню до бактерій та продуктів їх життєдіяльності, що потрапляють з кишечника.

Недостатня ефективність антимікробної функції печінки посідає центральне місце в розвитку дисбіотичного синдрому, який проявляється бактеріємією, ендотоксинемією та системним запаленням (Е. В. Лихачева, Л.П. Тетерина, 2013).

Саме ця обставина стала обґрунтуванням для розробки поліфункціональних антидисбіотичних засобів, здатних впливати не лише на дисбактеріоз, але і на стан кишечника, печінки, системи неспецифічного імунітету.

Все вищевикладене свідчить про актуальність даної проблеми, що й послужило основою даної дисертаційної роботи.

Достовірність та новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

Наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Фурдичко Анастасії Іванівни виконана в межах науково-дослідних робіт ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за темами:

1. Досліди порушення стану тканин ротової порожнини при системній ендотоксинемії і розробити методи їх корекції;
2. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту;
3. Вивчити дисбіотичні аспекти патогенезу і антидисбіотична профілактика неінфекційних захворювань, включаючи стоматологічні.

Здобувач була співвиконавцем окремих розділів зазначених тем.

Дисертаційна робота Фурдичко А.І. – клініко-експериментальне дослідження виконано на сучасному рівні, побудована по традиційному плану, викладена українською мовою на 314 сторінках комп'ютерного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаної літератури (506 джерел, з них 347 – написано кирилицею та 159 - латиницею), дисертація містить 63 табл., проілюстрована 40 малюнками.

У клінічних дослідженнях приймали участь 420 пацієнтів (основна група 298 осіб, група порівняння 92 особи і 30 осіб з інтактними пародонтом.).

У експерименті використовували білих щурів лінії Вістар, у яких відтворювали гепатобіліарну патологію. Було проведено 14 серій дослідів на 581 щурі.

Мета дослідження – обґрунтувати дисбіотичну концепцію патогенезу хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – І

ступеня хронічного перебігу у хворих з гепатобілірною патологією і на цій основі запропонувати застосування поліфункціональних засобів які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною та антидисбіотичною дією в комплексному їх лікуванні та профілактиці.

Для досягнення мети дослідження були визначені 6 завдань. Для їх рішення були використані сучасні високоінформативні методи дослідження – клінічні, клініко-лабораторні, біохімічні, біофізичні, експериментальні і статистичні.

Наукова новизна полягає у тому, що на основі багатопланових досліджень запропонована та обгрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань пародонту у хворих з порушеннями гепатобіліарної системи.

В експерименті встановлено обов'язкове порушення антимікробної функції печінки за умов дії класичних гепатотоксикантів, кишечного дисбіозу і ендотоксинемії. Визначена поліфункціональність дії рослинних поліфенолів, зокрема біофлавоноїдів, котрі позитивно впливають на стан кишкової мікробіоти, антимікробної функції печінки і слизової оболонки кишечника, відновлюють активність лізоциму і володіють протизапальною і антиоксидантною активністю.

Розроблено нові експериментальні моделі гепато-орального синдрому з використанням комбінації гепатотоксикантів і антибіотика лінкоміцину, з утриманням тварин на високожировому раціоні.

Доведено, що розпрацьовані нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби «Леквін» і «Лекасил» володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю.

Практичне значення роботи полягає у тому, що автором запропонована схема лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту початкового – I ступеню у хворих на гепатобіліанту патологію, яка включає таблетовану форму засобу, що володіє антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною активністю «Леквін» та мукозoadгезивний гель «Лекасил».

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

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

Огляд літератури присвячений взаємозв'язку захворювань пародонту із патологією гепатобіліарної системи та методах їх профілактики та лікування, складається з 6 підрозділів в яких дисертант зупиняється на питаннях етіології та патогенезу захворювань пародонту, ураженнях тканин пародонту у хворих із соматичною патологією; дисбіозі і захворюваннях гепатобіліарної системи; сучасних уявленнях про гепато-оральному синдромі; методах профілактики та лікування гепатобіліарної патології із використанням антидисбіотичних гепатопротекторів; сучасних підходах до лікування запальних захворювань пародонту.

Дисертант підкреслює, що численними дослідженнями встановлено, що при різних захворюваннях органів і систем відбуваються суттєві функціональні і морфологічні зміни у пародонтальному комплексі, взаємозв'язок між загальносоматичними захворюваннями і станом органів порожнини рота пов'язаний з порушеннями метаболізму, гемодинаміки, імунологічними і нейрорегуляторними порушеннями і зрушеннями мікробіоценозу. При розвитку більшості захворювань людини кишкова мікробіота втягується в патофізіологічні реакції, саме тому своєчасна діагностика та корекція дисбіотичних змін мікробіоценозу на основі сучасних досягнень медицини є важливим спільним завданням лікарів різних спеціальностей. Крім того встановлена чітка залежність між станом печінки і органами порожнини рота, на які чинять патологічний вплив токсини, жовчні кислоти та інш., у зв'язку з надмірним ростом мікроорганізмів розвиваються дисбіотичні зміни, тобто «гепато-оральний синдром».

На прикінці огляду літератури дисертант дійшла до висновку, що особливості розвитку запальних захворювань пародонту на тлі патології гепатобіліарного тракту вимагають подальшого вивчення як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях.

У цілому огляд літератури читається з інтересом, зауважень не викликає, на прикінці розділу є висновки.

Другий розділ роботи присвячений викладанню матеріалів та методів дослідження. Експериментальні дослідження були проведені на білих щурах лінії Вістар різного віку і статі, усього було проведено 14 серій дослідів на 581 щурі.

У експериментальних тварин відтворювали наступні патології: гострий токсичний гепатит, гострий токсичний гепатит на тлі дисбіозу, хронічний токсичний гепатит, кишечний дисбіоз, ендотоксичновий гепатит, пероксидний (перекисний) гепатит.

У клінічних дослідженнях приймало участь 420 пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом, та генералізованим пародонтитом початкового – I ступенів, з яких 298 осіб страждали на патологію гепатобіліарної системи: 106 осіб з хронічним без кам'яним холециститом, 94 особи з хронічним токсичним гепатитом та 98 осіб з неалкогольним стеатогепатитом, групу порівняння склали 92 пацієнта з захворюваннями пародонта без супутної патології.

Дисертантом були використані експериментальні методи – для вивчення впливу захворювань гепатобіліарної системи на тканини пародонту та обґрунтування застосування «Леквіну» з метою корекції стану пародонту, клінічні – обстеження хворих з використанням індексної оцінки стану тканин пародонту; біофізичні, біохімічні методи дослідження, визначення маркерів запалення та дисбіозу, статистичні – для об'єктивізації отриманих даних.

Другий розділ викладений на 33 сторінках, включає 13 підрозділів, усі методи дослідження викладені докладно, що свідчить про всебічне обстеження пацієнтів. В розділі відсутня характеристика нових поліфункціональних антидисбіотичних засобів «Леквін» і «Лекасил», але в авторефераті частково ця інформація є.

Третій розділ роботи присвячений стану пародонта у щурів з експериментальним гепатитом.

З метою обґрунтування включення у комплексну терапію запальних захворювань пародонту поліфункціональних антидисбіотичних засобів були проведені серії експериментальних досліджень на тлі наступних відтворюваних патологій: гострий токсичний гепатит, гострий токсичний гепатит на тлі дисбіозу,

хронічний токсичний гепатит, кишечний дисбіоз, ендотоксинний гепатит, пероксидний гепатит.

У результаті експериментальних досліджень виявлено найвищу антилізоцимну активність ліпополісахаридів, наявність яких призводить до розмноження умовно патогенної та патогенної мікробіоти.

У процесі досліджень впливу на експериментальних тварин гепатотоксинів встановлено, що усі види відтворених патологій (гідразинний гепатит, тетрахлорметановий гепатит, дисбіотичний гепатит, ендотоксинний гепатит) негативно впливають на стан тканин пародонту, що підтверджується результатами досліджень.

Оскільки визначна роль у розвитку гепато-орального синдрому належить ендоксину, великі дози якого виявляються в умовах кишечного дисбіозу, доведено, що ураження печінки призводить до зниження її антимікробної функції. Зважаючи на це, автор спостерігав доволі значне зростання ступеню дисбіозу в яснах тварин та збільшення показників маркерів запалення, що неминує призводить до виникнення запальних процесів в тканинах пародонту.

Дисертантом також встановлено, що особливість дії ліпополісахаридів полягає в тому, що малі дози можуть здійснювати остеостимулюючу дію (зростання активностей лужної фосфатази та кислої фосфатази) на пародонт, що узгоджується з результатами досліджень із застосування орального гелю з ліпополісахаридом (пірогенал - гель) для профілактики захворювань пародонту.

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

Четвертий розділ роботи присвячений розробці і доклінічним дослідженням поліфункціональних антисбіотичних засобів.

Дисертантом було встановлено, що при дії різних патогенів на організм експериментальних тварин спостерігається зниження рівня неспецифічного імунітету, показником якого є фермент лізоцим. Інша особливість дії різних патогенів виявляється в їх здатності пригнічувати антимікробну функцію печінки, показником якої може бути зростання активності уреазы в сироватці крові (показник бактеріємії), тому що даний фермент продукують мікроорганізми.

Дисертантом запропоновано нові поліфункціональні засоби, які наділені антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, а саме «Леквін», «Лекасил» та «Лізоцим-форте», препаратом порівняння обрали «Квертулін». Специфічна (лікувально-профілактична) дія цих засобів була досліджена на патогенетичній моделі генералізованого дисбіозу, який відтворювали за допомогою великих доз ліпополісахариду. Автором доведено, що застосування запропонованих препаратів сприяло зниженню процесів пероксидного окиснення ліпідів; рівень малонового діальдегіду істотно знижувався порівняно з інтактними тваринами, а ефективність препарату «Лізоцим-форте» суттєво перевищувала ефективність препаратів «Лекасил» та «Леквін».

Виходячи з результатів досліджень дисертант робить висновок, що усі три нових засоби володіють гепатопротекторною, антидисбіотичною і антизапальною активностями, це дало підставу рекомендувати застосування нових розпрацьованих засобів в клініці.

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

П'ятий розділ роботи присвячений експериментальній профілактиці та терапії захворювань тканин пародонта на тлі гепатобіліарної патології.

Розділ складається з 4 підрозділів, присвячених антидисбіотичній профілактиці і терапії пародонтиту на тлі токсичного гепатиту за допомогою поліфункціональних антидисбіотичних засобів; впливу поліфункціональних антибіотичних засобів на стан пародонту у щурів з експериментальним неалкогольним стеатогепатитом; експериментальній профілактиці і терапії пародонтиту при гепатиті на тлі дисбіозу за допомогою фітопрепаратів; пародонтопротекторній дії флаван- і лецитин вмісних гепатопротекторів у щурів, які отримували переокиснену соняшникову олію.

Дисертантом доведено здатність поліфункціонального засобу «Леквін» нівелювати негативні зміни в тканинах ясен щурів в умовах моделювання експериментального токсичного гепатиту про що свідчить зниження активності

еластази на 21,8% активності уреазі в 2,25 рази, підвищення активності лізоциму на 25,4% (до нормативних значень) в гомогенатах ясен експериментальних тварин.

Також доведена протизапальна й пародонтопротекторна ефективність нового поліфункціонального засобу «Леквін» на моделі експериментального пародонтиту, що підтверджується зниженням активності еластази на 21,6%, вмісту малонового діальдегіду на 33,3%, підвищення прооксидантно-антиоксидантного індексу на 80%, зменшенням активності уреазі (на 65,4%) та збільшенням активності лізоциму (в 2,3 рази).

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

Шостий розділ роботи присвячено оцінці ефективності використання лікувально-профілактичних засобів у комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту хворих з гепатобіліарною патологією, який складається з 6 підрозділів, присвячених клінічній характеристиці хворих на запальні захворювання пародонта на тлі гепатобіліарної патології; результатам обстеження стану тканин пародонту у хворих на запальні захворювання пародонту з та без патології гепатобіліарної системи та у осіб з інтактним пародонтом; індексної характеристики стану тканин пародонту у тютюнозалежних хворих на запальні захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи; індексної характеристики стану тканин пародонту у наркозалежних хворих на запальні захворювання пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи; визначенню печінкових маркерів у сироватці крові, біофізичних та біохімічних показників ротової рідини осіб з інтактним пародонтом, хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології; ефективності лікування запропонованою схемою хворих на запальні захворювання пародонту на тлі гепатобіліарної патології.

Дисертант підкреслює, що проведені дослідження свідчать що у хворих із гепатобіліарною патологією визначаються значно гірші показники досліджених індексів, ніж у пацієнтів без соматичної патології.

За допомогою проведеної клінічної індексної оцінки автор переконався, що у пацієнтів з гепатобіліарною патологією, які є курцями зростає імовірність

виникнення запальних захворювань пародонту, а тяжкість перебігу залежить від активності даної патології та наявності шкідливої звички – тютюнопаління.

Дисертантом доведено, що наявність гепатобіліарної системи у наркозалежних обстежених осіб збільшує ризик виникнення захворювань пародонту та сприяє вираженості його проявів.

Автором встановлено, що застосування поліфункціонального препарату «Леквін» (таблетована і гелева форми) в комплексному лікуванні хворих із запальними захворюваннями пародонту на тлі гепатобіліарної патології забезпечує тривалу пародонтопротекторну дію з нормалізацією гігієнічних і пародонтальних індексів (зниження індексу кровоточивості у 10,7 рази, Silness-Loe – у 2,9 рази, показники Свракова – у 9,1 рази із збереженням показників у відділені терміни спостереження (через 3, 6 і 12 місяців).

Також встановлено порушення функціональної активності слинних залоз у хворих із захворюваннями пародонту на тлі патології гепатобіліарної системи (зниження швидкості салівації до $0,33 \pm 0,06$ мл/хв. проти $0,62 \pm 0,07$ мл/хв. у контролі) та показано, що запропоноване комплексне лікування призводить до збільшення рівня слиновиділення до $0,59 \pm 0,03$ мл/хв. та $0,60 \pm 0,04$ мл/хв. через 6 та 12 місяців відповідно.

За результатами біохімічних досліджень ротової рідини пацієнтів дисертантом показано, що включення поліфункціонального засобу «Леквін» в комплексне лікування захворювань пародонту в осіб з гепатобіліарною патологією сприяє підвищенню неспецифічної резистентності порожнини рота (збільшення активності лізоциму в 1,9 рази), антиоксидантного захисту (зниження вмісту МДА в 2,6 рази), нормалізації мікробіоценозу (зменшення активності уреаз на 72,2%), зниженню активності запального процесу (зниження активності еластази в 3,3 рази).

Розділ добре складений на основі доказової медицини, але виникли деякі зауваження:

1. Не якісні фото – мал.6.3 (стор.223) і 6.4 (стор.224); мал. 6.7 (стор.231).
2. Вираженість запалення ясен перед лікуванням краще було б представити провівши пробу Шилера-Писарева.

3. Необхідність ортодонтичного лікування у деяких пацієнтів наведених в якості прикладів не внесено в план лікування.

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. На яких базах проводили експериментальні і клінічні спостереження? Чи маєте відповідальні документи, що підтверджують Ваші стосунки?

2. За Вашими дослідженнями гепатобіліарна патологія негативно впливає на пародонт – обтяжує процес. Чому Ви розглядаєте в роботі тільки початкові стадії захворювань пародонту, як це корелює з віком пацієнтів і тривалістю гепатобіліарної патології?

3. Яким чином Ваши експериментальні дослідження співвідносяться з клінічними?

4. Чи з'являєтесь Ви співавтором використаних антидисбіотичних засобів? У списку опублікованих праць значиться 1 патент на корисну модель на «Леквін».

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

Заключення

Дисертаційна робота Фурдичко Анастасії Іванівни «Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної проблеми стоматології – підвищення ефективності профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у пацієнтів з гепатобіліарною патологією за рахунок включення в комплексну терапію поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

За своєю актуальністю та об'єктивністю висновків і практичному значенню робота повністю відповідає вимогам п.10 «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 Фурдичко Анастасія Іванівна заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент

Професор кафедри

хірургічної стоматології,

щелепно-лицевої хірургії

та стоматології ХМАПО

д.мед.н., професор



Куцевляк В.Ф.