

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Скрипникова П.М.
на кандидатську дисертацію Кленовської Світлани Володимирівни на
тему «Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки
порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2», представлену в
спеціалізовану вчену раду Д 41.563.01 Державної установи «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.22 – стоматологія**

1. Актуальність теми дослідження.

Проблема грибкових уражень надзвичайно актуальна для нашого часу. Аналіз захворюваності на грибкові інфекції вказує на продовження зростання як поверхневих, так і глибоких форм мікозів. Цьому сприяє не лише широке використання в медицині антибіотиків, імунодепресантів, цитостатиків, гормональних препаратів, які призводять до пригнічення сапрофітної мікробіоти та розвитку дисбіозу, а й збільшення соматичної патології у хворих.

Особливе місце серед супутніх чинників, які призводять до виникнення грибкових стоматитів у хворих, займає цукровий діабет. Частота кандидозного стоматиту у хворих на цукровий діабет досягає 80-100 %, що пов'язано з метаболічними та імунологічними порушеннями в організмі, зниженням резистентності слизової оболонки порожнини рота, розвитком дисбіозу. Зміна мікрофлори порожнини рота характеризується тим, що патогенна флора підвищує резистентність тканин до інсуліну і сприяє погіршенню метаболічного контролю діабету, а висока концентрація глюкози в ротовій рідині, порушення адгезії нейтрофілів, хемотаксису і фагоцитозу, характерні для цукрового діабету, сприяють розмноженню і персистенції патогенної мікробіоти.

Кандидоз слизової оболонки порожнини рота, що протікає на тлі соматичної патології, в тому числі на тлі цукрового діабету, має тривалий хронічний перебіг, часто стійкий до лікування, і, незважаючи на вдосконалення

методів діагностики, широкий арсенал консервативних методів лікування і підвищену увагу до профілактики, залишається значущою проблемою сучасної стоматології.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами.

Тема дисертаційного дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної стоматології факультету післядипломної освіти Одеського національного медичного університету на тему: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010). Автор була співвиконавцем зазначеної теми.

3. Наукова новизна дослідження.

Розроблено нові підходи для діагностики та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у хворих з початковим порушенням вуглеводного обміну на основі застосування мікробіологічних, імунологічних і молекулярно-генетичних методів дослідження.

За результатами проведеного системного аналізу та комплексного дослідження кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну розроблено прогностичну та лікувальну тактику щодо *Candida*-інфекції, з урахуванням властивостей збудника, визначенням головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота, змін імунної реактивності слизової оболонки на фоні порушень вуглеводного обміну.

Вперше окреслена роль початкового порушення вуглеводного обміну в маніфестації кандидозу слизової оболонки порожнини рота і частоті рецидивів кандидозного ураження.

Встановлено чинники ризику зростання частоти кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну з

врахуванням молекулярно-генетичних особливостей збудників інфекційного процесу.

Проведено корелятивні паралелі між клінічним перебігом кандидозу на тлі порушень вуглеводного обміну, особливостями імунної відповіді та змінами патогенності збудника.

Обґрунтовано доцільність застосування пробіотиків та фітозасобів для деконтамінації грибів роду *Candida*, умовно-патогенної мікрофлори та відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота у пацієнтів з кандидозом слизової оболонки порожнини рота та первинним порушенням вуглеводного обміну.

4. Науково-практичне значення роботи.

Для комплексної терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та хворих на цукровий діабет розроблено спосіб лікування кандидозного стоматиту, який передбачає дієтотерапію, вітамінотерапію, використання протигрибкових, детоксикаційних та сенсibiliзуючих засобів, пробіотиків та місцеве застосування зубного еліксиру бактеріолітичної, протизапальної та імуностимулюючої дії.

Доведено, що використання запропонованого комплексу заходів сприяє зменшенню скарг хворих з кандидозним стоматитом на тлі порушень вуглеводного обміну (на 30,6 %), позитивній динаміці лікування (зменшення клінічних проявів на 40,8 %), відсутністю рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота протягом 1 року (у 72,3 % пацієнтів).

Комплексне лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), коагулазопозитивних стрептококів (*S. aureus*), сприяло виникненню нового таксономічного складу мікробіоти порожнини рота із створенням умов для росту і проліферації автохтонних облигатних, фізіологічно корисних мікроорганізмів.

Визначені критерії включення осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і хворих на цукровий діабет до груп ризику щодо рецидиву кандидозу слизової оболонки порожнини рота, розроблено та впроваджено в стоматологічну практику комплекс клінічно-лабораторного обстеження на етапах диспансеризації у ендокринологічних диспансерах.

Матеріали дисертації використовуються у практичній діяльності кафедр стоматологічного профілю та Університетській клініці Одеського національного медичного університету, консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», терапевтичних відділень стоматологічних клінік м. Одеси.

5. Обґрунтованість, достовірність наукових положень, висновків і заключень, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота Кленовської Світлани Володимирівни має значний об'ємний матеріал клінічних і лабораторних досліджень. Обрані методи контролю якості і достовірності проведених досліджень є адекватними запланованій меті, завданням і мають високу інформативність.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації були отримані і сформульовані автором на основі поглибленого аналізу клінічних і клініко-лабораторних даних, отриманих при біохімічних дослідженнях ротової рідини, мікробіологічних досліджень матеріалу ротової порожнини, імунологічних й біохімічних дослідженнях сироватки крові пацієнтів.

Всі методи детально описані, а об'єктивність ефективності використання їх в клініці підтверджена лабораторними дослідженнями. Отримані результати оброблені з глибоким статистичним аналізом і використанням сучасних методик.

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з яких 7 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, в тому числі 1 огляд літератури; 3 статті у наукових виданнях інших країн, в тому числі 1 огляд літератури), 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

6. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота Кленовської Світлани Володимирівни складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, списку літератури і додатку. Матеріали дисертації представлені на 193 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 146 сторінок займає основний текст роботи. Список використаної літератури включає 242 джерела. Практично всі цитовані джерела літератури були опубліковані на протязі останніх 5-9 років.

Назва дисертації сформульована чітко, лаконічно і в ній повністю відображені об'єкт і предмет дослідження.

Вступ дисертації має традиційну будову і включає розкриття теми дослідження, мету, задачі дослідження, відображає наукову новизну, практичне значення, об'єкт і предмет дослідження, дані про апробацію, публікації, впровадження, особистий вклад автора в дослідження та структуру дисертації.

Мета дослідження і п'ять завдань сформульовані чітко з урахуванням всього комплексу досліджень, який забезпечує доказовість ефективності нових методів діагностики і лікування, розробка яких передбачена в завданнях.

Зауваження: завершити перелік завдань, можливо, варто було б розробкою практичних рекомендацій, але вони достовірно представлені в матеріалах власних досліджень.

Огляд літератури (розділ 1) наведений на 33 сторінках і включає в себе 3 підрозділи.

У першому підрозділі наведено сучасні дані про чинники ризику виникнення кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну, у другому підрозділі описані діагностичні критерії кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб при порушенні вуглеводного обміну. Окремим підрозділом представлено сучасні методи профілактики і лікування кандидозного ураження слизової оболонки

порожнини рота у осіб з цукровим діабетом та початковим порушенням вуглеводного обміну.

В результаті проведення всебічного аналізу літературних джерел автор робить висновок, що через зростання рівня соматичних ендокринних захворювань, поширеність алергічних реакцій, медикаментозну обтяженість пацієнтів пошук нових перспективних методів та засобів лікування і профілактики кандидозу СОПР у хворих з порушенням вуглеводного обміну є актуальним, оскільки сучасні лікувально-профілактичні комплекси не дають довготривалого позитивного результату і призводять до появі рецидиву кандидозу у даної когорти осіб.

В цілому огляд літератури викладено гарною літературною мовою, легко читається.

В розділі є стилістично невдалі фрази та розділ за об'ємом можна було б скоротити.

Розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» наведено на 12-ти сторінках, складається з 5 підрозділів, присвячених висвітленню клінічних, клініко-лабораторних та статистичних методів дослідження. У розділі чітко наведена програма дослідження, наведені основні його етапи, об'єкти і предмет. В сукупності у всіх підрозділах даного розділу детально описані застосовані методи, підкреслена їх адекватність поставленим завданням, практичне значення, вказана інформаційна база та обсяг досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати отриманні клінічні результати, що дає змогу контролювати ефективність запропонованих схем лікування кандидозу СОПР у хворих з порушеннями вуглеводного обміну.

У підрозділі 2.4 є таблиця з характеристикою комплексу засобів, які були використані для лікування та профілактики рецидивів кандидозу СОПР у хворих з порушенням вуглеводного обміну, в якій вдало представлено механізм дії кожного.

В розділі 3 представлено особливості клінічного перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну. Автором показано, що у всіх 100 % пацієнтів з початковим порушенням

вуглеводного обміну діагностовано кандидоз СОПР, а серед осіб з цукровим діабетом – тільки у 8 %.

Серед обстежених пацієнтів з кандидозним стоматитом на тлі порушень вуглеводного обміну превалювала кількість жінок, що автор пояснює частішим зверненням жінок за медичною допомогою.

За локалізацією кандидозних уражень на СОПР у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну найчастіше спостерігали глосит і стоматит. Частота гострого та хронічного перебігу кандидозного стоматиту була майже однаковою. Гострий стоматит частіше перебігав у вигляді атрофічної форми, хронічний – у вигляді гіперпластичної форми.

Автором показано, що рівень гігієни порожнини рота осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну був майже на 30 % гірше, ніж у пацієнтів з цукровим діабетом, що автор пояснює болісністю під час проведення гігієнічних заходів через наявність клінічних проявів кандидозу СОПР. Окрім того, дисертантом діагностовано найбільш виражені клінічні ознаки ксеростомії слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну.

В результаті рейтингового аналізу впливу факторів ризику автором показано, що групу підвищеного ризику щодо виникнення кандидозного стоматиту в осіб з початковими порушеннями вуглеводного обміну складають пацієнти з обтяженим соматичним анамнезом: порушеним обміном речовин, захворюваннями органів травлення, органів дихання, хронічними захворюваннями інфекційного генезу.

Наприкінці розділу автор робить висновок, що початкове порушення вуглеводного обміну у пацієнтів носить причинно-наслідковий характер щодо уражень СОПР грибковими захворюваннями, а проведена клінічна характеристика перебігу кандидозу СОПР вимагає подальшого поглибленого дослідження особливостей його патогенезу із залученням мікробіологічних, імунологічних та біохімічних методів дослідження.

З нашої точки зору, розділ дуже прикрасили б фотографії пацієнтів з клінічними проявами кандидозного стоматиту, хоча один клінічний приклад у розділі є.

В розділі 4 представлено кініко-діагностичні паралелі мікроекологічних показників порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на фоні порушень вуглеводного обміну. Розділ складається з 2-х підрозділів, в яких представлено визначення таксономічного складу та популяційного рівня мікробіоти слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з кандидозним стоматитом або на фоні початкових порушень вуглеводного обміну, або та тлі цукрового діабету.

Порівняння кількості мікроорганізмів у порожнині рота цих пацієнтів показало, що у когорті пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну виникав більш глибокий дефіцит автохтоних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору і мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіон». Сформований дефіцит таксонів, які формують мікрофлору за нормальної фізіологічної норми сприяє контамінації і колонізації порожнини рота хворих на кандидозний стоматит, асоційований з початковим порушенням вуглеводного обміну, умовно патогенними дріжджоподібними грибами роду *Candida*, які досягають підвищеного популяційного рівня і формують інфекційно-запальний процес – кандидозний стоматит.

Отримані результати підтверджено великим масивом цифрових даних, підданих статистичній обробці.

Зауваження: з нашої точки зору, узагальнююче резюме в кінці розділу викладено дуже стисло, враховуючи той факт, що розділ викладено на 25-ти сторінках, на яких викладено великий обсяг інформації.

В розділі 5 викладено результати оцінки імунного гомеостазу у пацієнтів, хворих на кандидозний стоматит на фоні порушень вуглеводного обміну.

Дисертантом показано, що кандидоз слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну супроводжується низькою функцією неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту та набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом.

Автор робить висновок, що комплексна оцінка показників імунної системи з урахуванням гіперглікемії підтверджує нестабільність імунного гомеостазу, що призводить хронізації кандидозу, що, на думку автора, необхідно врахувати у комплексному лікуванні кандидозного ураження СОПР у даного контингенту пацієнтів.

У **6-му розділі** викладено комплексний підхід до лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб на фоні порушень вуглеводного обміну.

На підставі отриманих результатів обстеження хворих з кандидозним стоматитом на тлі порушень вуглеводного обміну автором для комплексної терапії кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів вказаної групи розроблено спосіб лікування кандидозного стоматиту, який передбачає дієтотерапію, вітамінотерапію, використання протигрибкових, детоксикаційних та сенсibiliзуючих засобів, пробіотиків та місцеве застосування зубного еліксиру бактеріолітичної, протизапальної та імуностимулюючої дії.

Автором доведено високу ефективність запропонованого комплексу, про що свідчить зменшення скарг хворих з кандидозним стоматитом на тлі порушень вуглеводного обміну (на 30,6 %), позитивна динаміка лікування (зменшення клінічних проявів на 40,8 %), відсутність рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота протягом 1 року (у 72,3 % пацієнтів).

Дисертантом показано, що комплексне лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну сприяло елімінації дріжджоподібних грибів роду *Candida*, коагулазопозитивних стрептококів, сприяло виникненню нового таксономічного складу мікробіоти порожнини рота із створенням умов для росту і проліферації автохтонних облигатних, фізіологічно корисних мікроорганізмів.

Зауваження: результати лікування пацієнтів з кандидозом СОПР на тлі початкового порушення вуглеводного обміну та на тлі цукрового діабету представлено окремими підрозділами (підрозділи 6.1 і 6.2), проте ефективність лікування кандидозного стоматиту у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну доведено клінічними, імунологічними та мікробіологічними дослідженнями, а у хворих на цукровий діабет після

лікування проведені тільки мікробіологічні дослідження, немає інформації про клінічний стан слизової оболонки порожнини рота. Не зрозуміло чому. Окрім того, клінічні приклади з фотографіями пацієнтів до та після проведеного лікування були б доказовою базою ефективності проведеного лікування.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження наведений в розділі 7 на 17 сторінках. Автор об'єктивно оцінив результати дослідження, матеріал також викладено методологічно правильно. Показники даних клінічних й лабораторних досліджень наведені з урахуванням статистично значимої різниці.

Зауваження: бажано було би дати порівняння Ваших даних по результатах лікувально-профілактичних заходів із даними інших дослідників, тим більше, що такі дані є в огляді літератури.

Висновки повно, з урахуванням статистичної обробки, представляють результати всього дослідження і відповідають п'яти завданням роботи.

Практичні рекомендації логічно випливають із результатів дисертації та підтверджені достатнім об'ємом клініко-лабораторних досліджень, проведених на сучасному методичному рівні.

Таким чином, робота яка рецензується, заслуговує позитивної оцінки.

Під час рецензування роботи до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Чому, на Вашу думку, кандидозний слизової оболонки порожнини рота виявлено у 100 % осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і тільки у 8 % осіб з цукровим діабетом.

2. Чи була якась ще стоматологічна патологія, окрім кандидозного стоматиту, у обстежених Вами хворих з порушенням вуглеводного обміну? Чи відрізнявся якийсь її перебіг у хворих на цукровий діабет і у хворих з початковим порушенням вуглеводного обміну.

3. Які основні фактори впливають на високу частоту кандидозного стоматиту у пацієнтів із початковим порушенням вуглеводного обміну?

Висновок

Дисертаційна робота КЛЕНОВСЬКОЇ Світлани Володимирівни на тему «Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб

з цукровим діабетом типу 2», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, є завершеною самостійною роботою, виконаною на сучасному науково-методичному рівні.

Отримано нові обґрунтовані результати, сукупність яких вирішує актуальне завдання сучасної стоматологічної науки і практики і свідчать, що запропоновані заходи профілактики та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з порушеннями вуглеводного обміну дозволяють досягти значного клінічного ефекту.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, обґрунтованістю й достовірністю наукових положень та висновків, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів дисертація Кленовської Світлани Володимирівни «Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2» відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук а спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук,

професор, завідувач кафедри післядипломної

освіти лікарів-стоматологів

Вищого державного

навчального закладу України

«Українська медична стоматологічна академія»

П.М.Скрипников

