

ВІДГУК

**офіційного опонента на дисертаційну роботу
С.В.Кленовської «Діагностика та лікування
кандидозу слизової оболонки порожнини рота
в осіб з цукровим діабетом типу 2» подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія до
спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній
установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої
хірургії НАМН України»**

I. Актуальність теми.

Захворювання слизової оболонки порожнини рота є досить поширеними хворобами порожнини рота. Серед них досить часто (до 25%) зустрічаються ураження, викликані умовно патогенними мікроорганізмами, а саме дріжджеподібними грибами роду *Candida*. Ці мікробіологічні збудники постійно існують у порожнини рота і лише при певних умовах проявляють свої патогенні властивості, викликаючи захворювання слизової оболонки порожнини рота. Захворювання характеризуються тривалим перебігом, рецидивами з тенденцією до розвитку ускладнених форм.

Виникнення кандидозу пов'язане з певними змінами загального стану пацієнта. Велике значення має стан резистентності організму хворого, оскільки ці мікроорганізми часто реалізують свій патогенний потенціал на фоні зниженої опірності організму. Останнє часто відмічають у разі наявності у пацієнта цукрового діабету. Він викликає значні зміни в організмі хворих, порушення усіх видів обміну, починаючи від вуглеводного до білкового та мінерального. Відмічаються численні порушення метаболізму, коагуляції, кровообігу (мікроциркуляції), оксидантний стрес тощо.

Подібні зміни та високий ризик виникнення кандидозних уражень слизової рота відмічено не тільки у осіб з цукровим діабетом, а і з початковими порушеннями вуглеводного обміну. Тому для своєчасного та ефективного лікування кандидозних слизової оболонки рота уражень важливим є швидка та якісна діагностика, раннє виявлення хворих із початковими порушеннями вуглеводного обміну та порушеною толерантністю до глюкози. Враховуючи ці обставини, поглиблене вивчення кандидозного ураженням слизової рота у осіб з порушенням толерантності до глюкози, розробка сучасних, патогенетично обґрунтованих методів лікування кандидозу у осіб з цукровим діабетом є актуальним для сучасного стану стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету МОЗ України: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010), де дисертант була співвиконавцем окремих фрагментів НДР.

**II. Достовірність і новизна наукових положень, висновків
і рекомендацій, наукове та практичне значення
дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота С.В.Кленовської присвячена підвищенню ефективності лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну шляхом розробки, впровадження та оцінки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів залежно від стану вуглеводного обміну.

Для досягнення даної мети дисертаційної роботи автором поставлені конкретні задачі дослідження: провести клініко-статистичний аналіз особливостей перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і хворих на компенсований цукровий діабет типу 2;

визначити структуру соціально-медичних чинників, які викликають кандидозне ураження слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів, залежно від рівня порушень вуглеводного обміну;

дослідити особливості змін мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота, видовий склад, популяційний рівень мікробіоти ротової порожнини і визначити вплив збудників кандидозу на перебіг запального процесу за наявності порушень вуглеводного обміну;

встановити клінічні паралелі загальних і локальних порушень імунного гомеостазу в осіб з кандидозним ураженням слизової оболонки порожнини рота на фоні порушень вуглеводного обміну.

На цій основі розробити і дати оцінку ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози.

Дисертаційна робота С.В.Кленовської виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Автором проведені клінічні, лабораторні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні та статистичні дослідження.

Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (148 осіб віком від 29 до 38 років, з яких 68 пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну та 50 пацієнтів з цукровим діабетом типу 2). Використані методи сучасні, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм проведених клінічних, клініко-лабораторних та інших лабораторних досліджень достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Автором 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, розроблено нові підходи до діагностики та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота. Вперше окреслена роль початкового порушення вуглеводного обміну в маніфестації кандидозу, встановлено чинники ризику зростання частоти кандидозу слизової оболонки порожнини

рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну. 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* у пацієнтів з кандидозом слизової оболонки порожнини рота та первинним порушенням вуглеводного обміну.

Практичне значення отриманих у дисертаційній роботі результатів полягає у розробці способу лікування кандидозного стоматиту, який передбачає дієтотерапію, вітамінотерапію, використання протигрибкових, детоксикаційних та гіпосенсибілізуючих засобів, пробіотиків та місцеве застосування зубного еліксиру бактеріолітичної, протизапальної та імуностимулювальної дії. Використання запропонованого комплексу заходів сприяє зменшенню (на 30,6 %) проявів кандидозу у хворих з порушеннями вуглеводного обміну та відсутності (у 72,3 % пацієнтів) рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота протягом 1 року. Визначені критерії включення осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну і хворих на цукровий діабет до груп ризику щодо рецидиву кандидозу слизової оболонки порожнини рота.

Доведена ефективність запропонованих автором методик лікування кандидозного стоматиту переконливо підтверджена позитивними клінічними та лабораторними даними. Застосування цього методу лікування дозволило досягти зменшення (на 30,6 %) проявів кандидозу у хворих з порушеннями вуглеводного обміну та відсутності (у 72,3 % пацієнтів) рецидивів кандидозу слизової оболонки порожнини рота протягом 1 року.

Отримані результати дозволяють автору рекомендувати науково патогенетично обґрунтовані методи лікування кандидозного стоматиту у хворих на цукровий діабет для застосування в широкій стоматологічній практиці у стоматологічних закладах України. Запропоновані автором способи профілактики впроваджені у різних стоматологічних закладах України. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі різних вищих медичних навчальних закладах України.

Отримані результати проведених наукових досліджень відображені у достатній кількості - 9 робіт надрукованих 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), 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

III. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота С.В.Кленовської «Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2» побудована за традиційною схемою і складається з вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який містить 242 найменувань, з них - 88 іноземних авторів. Роботу викладено на 193 сторінках комп'ютерного тексту, добре ілюстровано 37 таблицями та 15 малюнками.

У вступі автор на основі вивчення найважливіших джерел літератури останніх років конкретно та достатньо повно обґрунтовує актуальність теми дисертації, її мету та задачі дослідження. Вступ викладено на 7 сторінках, особливих зауважень до цього розділу немає.

В огляді літератури його першому підрозділі представлений аналіз літератури щодо чинників ризику виникнення кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб з порушенням вуглеводного обміну. В другому підрозділі розглянуті діагностичні критерії кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб при порушенні вуглеводного обміну. В третьому представлені дані стосовно сучасних методів профілактики і лікування кандидозного ураження слизової оболонки порожнини рота у осіб з початковим порушенням вуглеводного обміну. В розділі висвітлені різні аспекти цієї проблеми, представлені основні напрямки наукових досліджень. Автором критично оброблена велика кількість літературних джерел, наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі і тому зауважень до цього розділу немає. Даний розділ викладений на 24 сторінках, зауважень не викликає.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» наведена загальна характеристика клінічних та лабораторних досліджень. Приведені методики клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, імунологічних та статистичних досліджень. В цілому розділ представлений інформативно, викладений на 10 сторінках.

Третій розділ «Особливості клінічного перебігу кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну». Показано, що у пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну та цукровим діабетом відмічено зниження функціональної активності слинних залоз. У них найбільш виражені клінічні ознаки сухості слизової оболонки порожнини рота. Виявлені найбільш значимі чинники розвитку кандидозу: прийом антибіотиків та гормональних засобів, наявність урогенітальних захворювань, використання протизаплідних гормональних засобів, загострення різних форм хронічних захворювань. Визначення ймовірності впливу чинників ризику на формування кандидозу слизової рота дозволило дійти висновку, що з підвищенням рівнів деяких видів ускладнень зростає ступінь тяжкості перебігу даного захворювання. Даний розділ викладений на 14 сторінках, добре ілюстрований рисунками та 5 таблицями.

Четвертий розділ «Клінічно-діагностичні паралелі мікро-екологічних показників порожнини рота у хворих на кандидозний стоматит на фоні порушень вуглеводного обміну». При проведенні мікробіологічних досліджень у хворих на кандидозний стоматит на тлі початкових порушень вуглеводного обміну із порожнини рота було ідентифіковано 56 штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Виявлений перерозподіл таксонів головної, додаткової та випадкової мікробіоти порожнини рота у пацієнтів з кандидозним стоматитом на фоні тлі початкових порушень вуглеводного обміну обумовлений елімінацією із біотопу переважно автохтонних облигатних і факультативних мікроорганізмів та колонізацією порожнини рота патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами. Поява кандидозного стоматиту на фоні початкових порушень вуглеводного обміну сприяла елімінації із порожнини

рота важливих за представництвом бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (60%), *S. Salivarius* (72%), *S. eguisimilis*, *S. hofmanni*, що знизило бар'єрну функцію слизової оболонки. Таким чином виникав більш глибокий дефіцит автохтонних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору. Це сприяло колонізації слизової рота патогенами – дріжджеподібними грибами і викликало інфекційно-запальний процес – кандидозний стоматит.

Даний розділ викладений на 25 сторінках, добре ілюстрований 6 таблицями.

П'ятий розділ «Діагностика порушень імунного гомеостазу у пацієнтів, хворих на кандидозний стоматит на фоні порушень вуглеводного обміну». Показано, що у пацієнтів основної групи виявлено зростання лейкоцитарного коефіцієнта та зниження неспецифічної резистентності на 34,8 %, імунної – на 35,3 %. У пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну встановлена тенденція до зниження відносної кількості загальних Т-лімфоцитів. Це свідчило про формування набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом.

За умов кандидозу слизової рота на фоні початкових порушень вуглеводного обміну достовірно зростала фонові концентрація цитокінів Th1-профіля. Практично за всіма досліджуваними показниками стану імунної системи спостерігалися достовірні відхилення. Це свідчило про наявність дисбалансу імунного гомеостазу, який сприяв виникненню кандидозного стоматиту і створював умови для прогресування захворювання. Автором зроблений висновок, що це необхідно врахувати у комплексному лікуванні кандидозного ураження слизової оболонки рота у даного контингенту пацієнтів.

Даний розділ викладений на 24 сторінках, добре ілюстрований рисунками та 13 таблицями.

Шостий розділ «Комплексний підхід до профілактики і лікування кандидозного стоматиту у осіб з початковими порушеннями вуглеводного обміну». У ньому показано, що комплексне лікування з використанням розробленого комплексу лікувальних заходів у осіб, хворих на компенсований цукровий діабет сприяло позитивним змінам таксономічного складу, популяційного рівня і мікроекологічних показників екосистеми слизової оболонки і стабілізації мікробіоти. У пацієнтів основної групи виникала більш тривала стабілізація автохтонних представників біотопу (порожнини рота), які формують нормофлору. Тривалому лікуванню кандидозу слизової оболонки рота сприяв сформований дефіцит таксонів умовно патогенних дріжджеподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans*), які досягли високого популяційного рівня і сформували інфекційно-запальний процес.

Даний розділ викладений на 24 сторінках, добре ілюстрований рисунками та 8 таблицями.

Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів» присвячений аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому приведене обґрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, лабораторних, біохімічних, мікробіологічних, імунологічних та інших лабораторних досліджень, які порівнюються з отриманими раніше даними.

Визначене значення отриманих результатів для теорії та практики терапевтичної стоматології.

В цілому автором досить інформативно представлені отримані при проведенні дослідження результати, проте вважаю за необхідне поставити автору дисертації деякі запитання:

У пацієнтів з початковим порушенням вуглеводного обміну та цукровим діабетом Вами у 55,8 % випадків виявлено гострий перебіг кандидозного стоматиту. Чим Ви можете пояснити таку високу частоту гострого перебігу кандидозу і чи не могло це бути проявом якогось іншого захворювання?

Вами виявлені досить значні порушення імунної системи у хворих на кандидозний стоматит з початковим порушенням вуглеводного обміну та цукровим діабетом. За рахунок чого запропонований Вами лікувальний комплекс дозволяв досягти нормалізації цих імунних порушень?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки принципових зауважень щодо суті роботи, оформлення, подання матеріалу в дисертації та викладених результатів немає.

Висновки витікають із проведених автором досліджень і повністю відображають проведені автором дослідження.

Автореферат та опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Заклучення

Дисертаційна робота С.В.Кленовської «Діагностика та лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота в осіб з цукровим діабетом типу 2» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової задачі підвищенню ефективності лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів з початковими порушеннями вуглеводного обміну шляхом розробки, впровадження та оцінки ефективності комплексу лікувально-профілактичних заходів залежно від стану вуглеводного обміну. За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, їх достовірністю й новизною, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичному значенню вона повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року) до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння пошукуваного ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент
завідувач кафедру терапевтичної стоматології
Національного медичного університету імені
О.О.Богомольця, доктор медичних наук,
професор



А.В.Борисенко