

ВІДГУК

офіційного опонента,

завідувача циклом хірургічної стоматології кафедри стоматології
Дніпропетровського інституту традиційної і нетрадиційної медицини,

доктора медичних наук, професора Комського Марка Петровича
на дисертаційну роботу Адубецької А.Ю. на тему:

«Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-
лицевої ділянки у хворих з цукровим діабетом
(експериментально-клінічне дослідження)»,

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»

Актуальність теми.

Діагностика та лікування одонтогенних інфекційних захворювань а також їх ускладнень залишається актуальною проблемою хірургічної стоматології. На сьогодні кількість хворих з даною патологією неухильно збільшується. Зазнає змін перебіг захворювання, зростає питома вага пацієнтів як з млявим перебігом, стертою клінічною картиною, так збільшується і кількість випадків атипового, агресивного перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки.

Хоча загальні принципи лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області залишаються сталими, зазнають змін строки лікування, послідовність застосованих методів. Досі дискутабельними залишаються підходи до антибіотикотерапії. Своєчасне дренивання гнійного осередка, за умови відсутності вираженої загальної реакції організму, не завжди потребує призначення антибіотикотерапії, або не потребує визначення чутливості бактеріальної флори до них. З іншого боку емпіричний вибір антибіотиків, порушення схем їх введення, доцільності

застосування сприяє виникненню і поширенню резистентності до них, що, в свою чергу, потребує визначення чутливості перед призначенням терапії.

Перебіг гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки часто супроводжується вираженою ендogenous інтоксикацією, особливо у хворих на цукровий діабет навіть при непоширеному гнійно-запальному процесі. Тому важливими складовими лікування зазначених захворювань щелепно-лицьової ділянки є призначення детоксикаційної та антиоксидантної терапії.

Однак невирішеними залишаються проблеми тактики лікування стоматологічних захворювань у хворих на цукровий діабет, проблеми розробки методів прогнозування перебігу зазначених захворювань. Саме діагностичні помилки пов'язані з несвоєчасною і неадекватною корекцією лікувально-реабілітаційних заходів при виникненні ускладнень гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки призводять до розвитку ускладнень.

Прогресування одонтогенних інфекцій залежить від декількох факторів, які включають вік людини, основні захворювання та імунну реактивність. Вважається, що більшість пацієнтів, які страждають одонтогенними флегмонами щелепно-лицьової ділянки, мають порушення однієї або декількох ланцюгів гуморального або клітинно-опосередкованого імунітету. Початок і прогресування захворювань залежать від індивідуального генетичного профілю пацієнта, але дані про роль генетичних факторів у гнійно-запальних захворюваннях патогенезу щелепно-лицьової ділянки зараз обмежені.

Викладене спонукало дисертанта до поглибленого і сукупного вивчення в експериментальних і клінічних умовах декількох можливих ланок патогенезу захворювання і розробки патогенетично обґрунтованих підходів до прогнозування перебігу і лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової ділянки, що є вкрай актуальною задачею хірургічної стоматології.

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Розробити способи профілактики та лікування стоматологічних захворювань у хворих на цукровий діабет II типу» (державний реєстраційний номер 0112U001444) та «Розробити методи корекції мінеральної, мікробної та імунної систем гомеостазу порожнини рота для індивідуальної профілактики стоматологічної патології» (державний реєстраційний номер 0114U000380). Автор є співвиконавцем даних науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Дисертаційна робота являє собою комплексне клініко-експериментальне дослідження, в якому експериментальна і клінічна частини логічно пов'язані між собою. Експериментальні дослідження проводились на базі експериментально-біологічної клініки Одеського національного медичного університету, а клінічні – на клінічній базі ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України». Вузькоспеціалізовані дослідження проводились на базі профільних лабораторій Одеського національного медичного університету, з залученням провідних фахівців в області морфології.

Дослідження в кожній клінічній і експериментальній групі спрямовані на виконання поставлених задач роботи і, в кінцевому рахунку, досягнення мети. Заслугове на увагу професійний підхід автора до вибору методів статистичної обробки в залежності від характеру даних, які підлягають аналізу. Отримані фактичні дані підлягали статистичній обробці із застосуванням параметричних і непараметричних методів дослідження. Застосовувався дисперсійний аналіз (після перевірки розподілу на нормальність); критерій Ньюмена – Кейлса. Статистичний аналіз результатів генетичних досліджень проводили із застосуванням показника відношення шансів з розрахунком мінімального та максимального значення довірчого інтервалу; для оцінки значущості відмінностей застосовували критерій

відповідності χ^2 . Для оцінки відмінностей між групами хворих по тривалості післяопераційного періоду застосовували критерій відповідності χ^2 .

Робота містить рисунки, макроскопічних змін шкіри при загоєнні рани та відбитки постійних гістологічних препаратів тканин шкіри ранової стінки, що наочно підтверджує обсяг і результати проведених досліджень.

Обсяг проведених досліджень, використання сучасних, адекватних поставленій меті і задачам методик, якісний порівняльний аналіз отриманих результатів, відповідність висновків задачам роботи свідчать про достовірність і обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття – у міжнародному науковому фаховому журналі, 2 тез доповідей у матеріалах конференцій. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації. Результати роботи впроваджені в лікувально-профілактичну роботу ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», у клінічну та навчальну роботу кафедри хірургічної стоматології та університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету.

Наукова новизна та практична значимість роботи.

В результаті проведених досліджень, узагальнення і аналізу їх результатів автор з'ясувала нові особливості перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих на цукровий діабет. Аргументовано і переконливо із застосуванням необхідних статистичних методів довела зв'язок поліморфізму генів про- та протизапальних цитокінів, ферментів другої стадії детоксикації та факторів росту ендотелію судин з перебігом одонтогенних флегмон у пацієнтів з цукровим діабетом. А саме доведено асоціацію між поліморфізмом генів IL-1, IL-10, VEGFA та GSTM1 та ризиком виникнення одонтогенних флегмон у хворих з цукровим діабетом. З'ясовано, що наявність поліморфізму генів про- та

протизапальних цитокінів змінює перебіг запальної реакції у пацієнтів з цукровим діабетом.

Доведена ефективність застосування препарату групи тіопоетинів в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області.

Розширено уявлення про поєднаний вплив спадкових і набутих особливостей метаболізму на перебіг експериментальної рани шкіри.

Розширено уявлення про вплив наночастинок срібла розміром 30 нм на перебіг експериментальної рани шкіри. Запропонований новий підхід до експериментальної терапії рани шкіри, який полягає у поєднаному застосуванні колоїдного розчину наночастинок срібла і препарату групи тіопоетинів, що прискорює загоєння рани шкіри.

З'ясування асоціації між поліморфізмом генів та розвитком одонтогенних флегмон може бути використане в якості прогностичного критерію схильності до даного захворювання та прогностичного критерію перебігу гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області одонтогенної природи. Запропоноване застосування у комплексному лікуванні одонтогенних флегмон препарату групи тіопоетинів за рахунок впливу на тіол-дисульфідну систему підвищує ефективність лікування, а саме прискорює швидкість загоєння рани в післяопераційному періоді.

Тому дану роботу слід визнати науково обґрунтованою і практично значимою, що відповідає запиту теоретичної та практичної стоматології.

Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту та оформлення роботи.

Дисертаційна робота Адубецької А.Ю. побудована за традиційною схемою, викладена на 165 сторінках. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який включає 278 праць, з них 180 – кирилицею, 98 – латиницею, і додатку. Робота ілюстрована 21 рисунком та містить 26 таблиць.

Вступ дисертації достатньо повно і логічно розкриває актуальність теми дослідження, мету і завдання, наукову новизну та практичну значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробацію дисертаційних матеріалів, повноту їх викладення в опублікованих працях, обсяг і структуру дисертації. Всі складові вступу сформульовані ґрунтовно.

Огляд літератури викладений на 21 сторінці і містить два підрозділи, в яких в порівняльному аспекті наведені сучасні дані про особливості перебігу, діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих з цукровим діабетом.

В кінці розділу зроблений закономірний висновок про те, що проблема діагностики, профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки залишається складною медичною і соціальною проблемою, яка потребує ґрунтовного всебічного подальшого дослідження. При цьому необхідно зосередитись на удосконаленні протоколів лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, дослідженні впливу генетично детермінованих особливостей метаболізму організму на перебіг гнійного запального процесу, в першу чергу у хворих на цукровий діабет.

Написаний огляд літератури логічно і свідчить про достатню поінформованість автора по даній науковій тематиці та вміння критично аналізувати літературні джерела.

Другий розділ “Матеріал та методи досліджень” має п’ять підрозділів, які логічні за змістом і характеризують обсяг та характер виконаних експериментальних досліджень і клінічних спостережень, наведені дані про застосовані методи і методики досліджень, обґрунтовані методи лікування, застосовані в роботі.

У третьому розділі дисертації на 27 сторінках у 3-х підрозділах викладено результати дослідження особливостей загоєння експериментальної рани шкіри у щурів з різним типом ацетилювання і цукровим діабетом. Наведені дані про ефективність застосування препаратів групи тіопоетинів та

колоїдного розчину наночастинок срібла для експериментального лікування експериментальної рани шкіри у щурів з цукровим діабетом.

Автором встановлено, що найбільш повільне загоєння експериментальної рани шкіри спостерігається у щурів з цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання за умов затравки амінотриазолом. Встановлено, що генетично детермінований тип ацетилювання, за відсутності цукрового діабету, навіть за умов затравки амінотриазолом істотно не впливає на швидкість загоєння експериментальної рани шкіри.

Автор довів, що застосування колоїдного розчину наночастинок срібла місцево та препаратів групи тіопоетинів парентерально, прискорює загоєння експериментальної рани шкіри за рахунок відновлення балансу в тіол-дисульфідній системі сироватки крові та тканин шкіри, збільшення функціональної активності епітеліальних клітин базального шару епідермісу. Ефективність експериментальної терапії зростає в ряду: застосування колоїдного розчину наночастинок срібла 30 нм; тіопоетини; наночастинок срібла+тіопоетини.

Розділ проілюстровано 11 рисунками, дані зведені в 9 таблиць.

Четвертий розділ дисертації присвячений дослідженню перебігу і лікуванню гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих на цукровий діабет. Автор наводить дані про асоціація між IL-1 β , IL-8, IL-10, VEGF, GSTM1 та GSTT1 поліморфізмом та ризиком розвитку одонтогенних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області; особливості перебігу одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом; ефективність застосування препаратів групи тіопоетинів в комплексному їх лікуванні. Розділ викладено на 25-ти сторінках, містить 13 таблиць та 7 рисунків.

Доведена асоціація між поліморфізмом генів IL-1 β , IL-10, VEGF, GSTT1 і ризиком виникнення одонтогенних флегмон щелепно-лицевої області у пацієнтів з цукровим діабетом. У хворих на цукровий діабет

спостерігався зв'язок між ризиком розвитку одонтогенних флегмон і поліморфізмом VEGF -634 G/C в кодомінантних, гетерозиготних та рецесивних моделях; поліморфізмом IL-1B + 3954C / T в кодомінантній, гомозиготній, доміантній та рецесивній моделях; поліморфізмом IL-10 - 1082 G / A в кодомінантній, гетерозиготній та рецесивній моделях, а також делецією гену GSTT1.

У хворих без цукрового діабету спостерігався зв'язок між ризиком розвитку одонтогенних флегмон і поліморфізмом генів IL-1 β і IL-10 в кодомінантній, гомозиготній, доміантній та рецесивній моделях. У хворих без цукрового діабету не спостерігали зв'язку між поліморфізмом генів VEGF, GSTT та GSTM і ризиком виникнення одонтогенної флегмони щелепно-лицевої області.

Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої області та цукровий діабет у статистично вірогідній більшості випадків супроводжується більш тривалими термінами одужання.

Наявність алеля T гена IL-1 і генотипу GA гена IL-10 супроводжувалося збільшенням кількості випадків гіпо- та гіперергічної запальної реакції у пацієнтів з флегмонами.

Застосування препарату групи тіопетинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області сприяло відновленню ТДС сироватки крові, прискоренню одужання пацієнтів.

Наявність делеції генів другої стадії детоксикації у хворих на гнійно-запальні захворювання щелепно-лицевої області та цукровий діабет у статистично вірогідній більшості випадків супроводжується гіпоергічною реакцією на запальний процес, уповільненням загоєння рани в післяопераційному періоді. Застосування препарату групи тіопетинів в комплексному лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області прискорює одужання пацієнтів.

Розділ “Аналіз та узагальнення результатів досліджень” викладений на 13 сторінках. Автор порівнює результати власних експериментальних і клінічних досліджень з результатами інших дослідників фактично доводить обґрунтованість винесених на захист наукових положень і висновків. Зводить воедино механізми порушення загоєння рани шкіри, механізми терапевтичного впливу тіопоетинів і наночастинок срібла. В цілому, розділ носить аналітичний характер, дисертант аргументовано наводить результати виконаних ним наукових досліджень і наочно резюмує наукову і практичну значимість дисертації.

Висновки та практичні рекомендації повністю базуються на отриманому фактичному матеріалі, переконливі, аргументовані, не викликають сумніву щодо достовірності.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Загалом, дисертаційна робота має важливе наукове і практичне значення для клінічної медицини, і, зокрема, стоматології. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В плані дискусії дисертанту необхідно дати пояснення на ряд питань:

1. Які, на Вашу думку, подальші перспективи отриманих Вами результатів генетичних досліджень в плані впровадження їх в клінічну практику?

2. Як застосування препаратів групи тіопоетинів може компенсувати відсутність своєчасного отримання антибіотикограми при призначенні антибіотикотерапії при лікуванні одонтогенних флегмон?

Заклучення

Дисертаційна робота Адубецької Аліни Юрїївни на тему: «Оптимізація лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки у хворих з цукровим діабетом (експериментально-клінічне дослідження)» є завершеним науковим дослідженням, що виконано за

спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, в якому дисертант запропонував нове рішення науково-практичної задачі – підвищення ефективності діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої області у хворих з цукровим діабетом, шляхом з'ясування особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з поліморфізмом генів другої стадії детоксикації, про- та протизапальних цитокінів, факторів росту судин і застосування в комплексному лікуванні препаратів групи тіопоетинів.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, викладеним в роботі матеріалом, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, науковою новизною і практичним значенням рекомендацій дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. і №1159 від 30.12.2015), а її автор, Адубецька Аліна Юріївна, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Доктор медичних наук, професор



Комський Марк Петрович

Підпис д.мед.н., професора Комського М.П.
Засвідчую.

Марк Комський (Зусенко М.О.)

