

## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Н.М.Савельєвої “ Особливості клініки, діагностики, лікування і профілактики генералізованого пародонтиту у хворих з паразитарною інвазією.”, подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

**Актуальність теми.** Паразитарні хвороби часто є останньою ланкою ланцюга диференціально-діагностичного мислення лікаря, недооцінюється також значення лямбліозу й кишкових гельмінтів, що є першою причиною патології органів шлунково-кишкового тракту. Сьогодні паразитози діагностуються майже у 90% населення планети. Традиційно ентеробіоз, аскаридоз реєструються як масові захворювання населення в Україні: відповідно 458,5; 138,01 випадків на 100 тис. населення. Найбільш масовою паразитарною інвазією в Україні є ентеробіоз (близько 200 000 зареєстрованих хворих на рік), другим за поширеністю гельмінтозом в Україні є аскаридоз (щорічно реєструється близько 65 тис. хворих). Залишається на високому рівні в Україні і перевищує такий у провідних країнах Європи в десятки разів захворюваність населення і на лямбліоз. На основі численних наукових спостережень визначені загальні й окремі механізми розвитку паразитозів, а саме: механічне ушкодження слизової оболонки збудниками паразитозів; подразнення нервових закінчень слизової та стимуляція патологічних рефлексів, виділення нейропептидів; запалення слизової оболонки (вивільнення протеолітичних ферментів, гіалуронідази); порушення процесів травлення, всмоктування; розвиток дисбіозу кишечника; формування гіповітамінозу й гіпоферментозу (лактази, інвертази та ін.); сенсibiliзація організму людини антигенними субстанціями; розвиток алергічних та аутоалергічних реакцій в органах і тканинах (у тому числі в слизовій оболонці кишечника); збільшення місцевої й загальної імуносупресії (метаболіти паразитів мають імуносупресивну дію); формування ендогенної інтоксикації; потенціювання алергічних реакцій на

продукти харчування (харчова алергія); у дітей додатково - затримка росту, розвитку часто із втратою маси тіла. Кишкові протозоози, насамперед лямбліоз, навіть у формі носійства можуть створювати вторинні імунодефіцитні стани, посилювати епідеміологічно несприятливу ситуацію з інших кишкових бактеріозів.

Враховуючи, що пародонт є чутливим індикатором більшості патологічних процесів, які виникають в організмі людини, то реакція пародонта при паразитарній інвазії та розвитку паразитозу є закономірною. В той же час провідні механізми патогенезу ураження пародонта, особливості клінічних змін пародонта, ротової рідини при цьому не з'ясовані, що обумовлює відсутність чітких рекомендацій для профілактики та лікування захворювань пародонта в осіб із паразитозами. Тому заслуговує на особливу увагу у зв'язку із актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю дисертаційне дослідження, метою якого стало патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит при наявності у них різних видів паразитозів.

Дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету «Удосконалення та розробка нових індивідуалізованих методів діагностики та лікування стоматологічних захворювань у дітей та дорослих» (номер державної реєстрації 0112U002382) та «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики патології щелепно-лицевої ділянки у дітей та дорослих» (номер державної реєстрації 0115U000230).

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

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у дисертації, є обґрунтованими, що перш за все зумовлено обраним методологічним підходом. Для вирішення поставленої мети дисертантка, насамперед, визначила особливості розвитку патології пародонта у хворих із ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом; видовий склад мікрофлори

пародонтальних кишень при цьому, зв'язок тяжкості захворювання пародонта та його прогресування зі ступенем мікробної інвазії тканин пародонта; стан місцевого і системного імунітету, цитокинової мережі та характер імунних розладів у пацієнтів із паразитозами та запально-дистрофічними змінами пародонта. Такий підхід виконання досліджень дозволив виділити прогностично несприятливі показники прогресування патології пародонта, етіологічні і патогенетичні механізми розвитку генералізованого пародонтиту (ГП) при поєднанні його із паразитозами, визначити роль мікробної інвазії, перекисного окиснення ліпідів, вклад гуморальних і клітинних імунних чинників у розвиток і прогресування захворювання.

Виконаний обсяг клініко-лабораторних спостережень слугував основою обґрунтування концепції комплексного лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I і II ступеня тяжкості на тлі розвитку у них різних видів паразитозів з використанням препаратів антимікробної, віруцидної, фунгіцидної, антипротозойної, адаптогенної, антидисбіотичної, антиоксидантної, протизапальної, регенеративної та імуномодельючої дій; її впровадження та перевірки клініко-лабораторної ефективності у найближчі та віддалені терміни лікування.

Основні наукові положення, розроблені автором, обґрунтовані достатнім обсягом фактичного матеріалу. Під постійним наглядом дисертантки протягом року перебувало 630 хворих на хронічний ГП I і II ступеня, з яких 90 не мали загальної паразитарної інвазії, у 540 інфекціоністами верифіковані діагнози ентеробіоз (180 осіб), токсокароз (180 хворих), лямбліоз (180 осіб). В якості контрольної групи були залучені 30 практично соматично здорових осіб із клінічно інтактним пародонтом. Вік всіх обстежених був аналогічним - 20-40 років.

Дисертантка використала сучасні інформативні методи клінічних рентгенологічних, мікробіологічних, імунологічних, біохімічних досліджень, що дозволяють отримати об'єктивні дані щодо загального і місцевого

імунітету обстежених осіб, мікробіоти порожнини рота та пародонтальних кишень, фізико-хімічного стану ротової рідини, пародонтального статусу. Набір зазначених методів дозволяє розглядати локальні зміни в тканинах пародонта через призму порушень функцій організму як цілого. Варто підкреслити, що саме такий методологічний підхід є логічним, «патогенетично» виправданим для розкриття ролі загальних та місцевих факторів у розвитку патологічних змін у пародонті. Класична патологія дотримується аксіоми: «Хвороба – це загальне ушкодження всього організму з переважною локалізацією в тому чи іншому органі».

Проведена статистична обробка фактичного матеріалу свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють стверджувати про достатній рівень обґрунтованості сформульованих автором наукових положень, які доповідались на 17 науково-практичних конференціях різного рівня.

За матеріалами дисертації опубліковано 40 наукових робіт, з них 15 статей у фахових ліцензійних виданнях, 7 – у закордонних журналах, отримано 3 патенти України на корисну модель. Опубліковані праці повністю охоплюють всі розділи дисертації.

Результати досліджень впроваджені в клінічну практику КУ «Полтавський обласний центр стоматології» ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету, КЗОЗ «Обласна стоматологічна поліклініка» м. Харків, КЗОЗ «Харківська стоматологічна поліклініка №2», КЗОЗ «Харківська стоматологічна поліклініка №4» та включені в учбовий процес кафедр терапевтичної стоматології Одеського національного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри терапевтичної стоматології та стоматології інтернів ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ

України», кафедри стоматології Харківського національного медичного університету.

### **Наукова цінність та практична значимість роботи.**

Дисертаційне дослідження має наукову новизну. Вперше представлений деталізований опис особливостей клінічної симптоматики хронічного ГП I і II ступенів, мікробіоти пародонтальних кишень, місцевого та системного імунітету в осіб із ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом. Вперше визначена роль *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. haemolyticus* у розвитку запально-дистрофічного процесу у пародонті за рахунок їх здатності експресувати на своїй поверхні антигени мімікрії тканинних структур пародонта, які модифікують силу і спрямованість імунної реакції, надають хронічному запаленню елементів аутоімунного процесу та сприяють генералізації запалення. Вперше обґрунтований вплив інфекційного фактору, алергічних реакцій, аутоімунних процесів у патогенезі ГП хронічного перебігу, який супроводжується паразитарною інвазією. Констатовано, що на ранніх стадіях запальних змін пародонта важливим прозапальним чинником є оксид азоту та продукти ПОЛ. Отримані результати досліджень дозволяють розглядати патогенез ГП в осіб, уражених паразитами, як хронічне запалення з елементами аутоімунних реакцій та Т-клітинних реакцій гіперчутливості сповільненого типу, які взаємно потенціюють і підтримують одне одного, поглиблюючи патологічні зміни та обтяжуючи перебіг захворювання.

Пріоритетним є патогенетично обґрунтовані способи комплексного лікування хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів розвитку при поєднанні з ентеробіозом, токсокарозом, лямбліозом. Вперше обґрунтовано доцільність та ефективність застосування в комплексній терапії хворих на ГП хронічного перебігу I і II ступенів, ускладненого паразитарною інвазією, комбінації препаратів із антимікробними, віруцидними, фунгіцидними, антипротозойними, адаптогенними, антидисбіотичними, антиоксидантними,

протизапальними, регенеративними та імуномодельючими властивостями. Під впливом запропонованої тактики курації пацієнтів із хронічним ГП покращується клінічний стан пародонта, протягом 1 року не спостерігається рецидивів захворювання завдяки відновленню та підтримці нормального біоценозу ротової порожнини та місцевого й системного імунітету, нормалізації цитокінового статусу пацієнтів. Зазначене дозволяє стверджувати про наукову цінність та практичну значимість дисертаційного дослідження.

### **Оцінка змісту дисертації, зауваження щодо змісту та оформлення роботи.**

Дисертація Н.М.Савельєвої побудована за загальноприйнятою схемою, викладена на 390 сторінках принтерного тексту і складається із переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 рисунками та містить 101 таблицю.

У «Вступі» дисертації повно висвітлені актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, мета, завдання, наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, особистий внесок автора у виконання даного дослідження, впровадження та апробація дисертаційних матеріалів, повнота їх викладення в опублікованих працях. Наявне зауваження до мети роботи. Дисертантка сформулювала її як «патогенетичне обґрунтування концепції комплексного лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу I і II ступеня розвитку при поєднанні з паразитозами з використанням препаратів антимикробної, віруцидної, фунгіцидної, антипротозойної, адаптогенної, антидисбіотичної, антиоксидантної, протизапальної, регенеративної та імуномодельючої дії», але враховуючи системний підхід у роботі, загальновизнану методологію курації пацієнтів із ГП більш доцільним було б зазначити «патогенетичне

обґрунтування концепції комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит...».

Розділ 1 «Огляд літератури» у трьох підрозділах на 44 сторінках відображає сучасний стан питань етіології, патогенезу, клініки генералізованого пародонтиту, наявні наукові дані щодо зв'язків стоматологічної патології із паразитозами та підходи до лікування ГП при паразитарних інвазіях. Логічним став висновок про відсутність в медицині фундаментальних досліджень відносно змін у порожнині рота і, зокрема, пародонта при паразитарних захворюваннях. У зв'язку з цим проведення комплексних досліджень, спрямованих на вивчення зв'язку стану пародонта і паразитарних інвазій, впливу гельмінтів на перебіг стоматологічної патології, тривалість патологічного процесу у пародонті після знешкодження збудника, відновлення імунної системи є важливим та актуальним на даний період. Такі спостереження здатні обґрунтувати підхід до лікування хворих на ГП із аутоімунними процесами і алергопатологією, зокрема із супутніми паразитарними інвазіями. Інформація розділу викладена аргументовано і доступно із вагомими висновками.

Зауваження до розділу: назва підрозділу 1.3 «Сучасні підходи до лікування генералізованого пародонтиту й паразитарних інвазій» потребує посилянь у тексті не тільки на медикаментозне та фізіотерапевтичне лікування хворих на ГП, а й можливості та доцільності застосування ортопедичних, ортодонтичних, хірургічних втручань. Враховуючи наявний зміст підрозділу в його назві треба було зазначити «Сучасні медикаментозні підходи до лікування ...».

Характеристика груп хворих, застосованих методів клініко-лабораторного спостереження, статистичної обробки отриманих результатів

представлена у дев'яти підрозділах другого розділу. Автор наводить деталізований опис не тільки схем лікування хворих, а й лікарських та

гігієнічних засобів, які використовувались у роботі. Наявне зауваження до назви розділу орієнтуючись на характер виконаних досліджень більш адекватною є «Об'єкти та методи досліджень».

У третьому розділі дисертації на 57 сторінках описаний характер клінічного перебігу генералізованого пародонтиту в осіб із паразитозами. Виявлено, що ентеробіоз, токсокароз, лямбліоз сприяють розвитку ГП в осіб молодого віку (20-30 років) і швидкому прогресуванню тяжкості патології пародонта, особливо у хворих на лямбліоз. Дисертаційними дослідженнями доведено, що глибина пародонтальних кишень, висота рецесії ясен, рівень втрати епітеліального прикріплення, індексні показники пародонта достовірно відрізняються від аналогічних показників осіб групи контролю, що свідчить про більш тяжкий перебіг запального процесу у тканинах пародонта пацієнтів із паразитозами, превалюючи при лямбліозі.

Розділ 4 присвячений опису мікробіоти пародонтальних кишень при генералізованому пародонтиті у хворих із паразитарною інвазією. За даними дисертантки у таких умовах зростала питома вага в пародонтальних кишнях умовно-патогенних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Tannerella forsythia*, *Enterococcus faecalis*, *Fuobacterium nucleatum*, *Candida albicans*) і патогенних (*Streptococcus pyogenes*) мікроорганізмів, збільшувалася мікробна колонізація і видовий склад мікрофлори в асоціаціях; ступінь тяжкості ГП мав пряму залежність із ступенем мікробної колонізації пародонтальних кишень; в осіб, уражених лямбліозом, у більшому відсотку випадків, ніж в осіб із супутнім ентеробіозом і токсокарозом, висівалася умовно-патогенна і патогенна мікрофлора. Зауваження відсутні.

У розділі 5 «Стан імунореактивності хворих на генералізований пародонтит із супутньою паразитарною інвазією» наведені результати оцінки стану місцевого, системного імунітету, цитокинової мережі та характер імунних розладів у хворих на генералізований пародонтит при наявності в організмі паразитарної інвазії. Доведено, що при паразитозах у



пацієнтів із ГП відбувається зниження місцевого і системного імунітету, а ступінь імунних розладів більша, ніж у хворих із ГП без паразитозу. Імунологічними відмінностями перебігу ГП на тлі паразитозів порівняно з показниками хворих на ГП без паразитозів є статистично достовірно знижена активність у ротовій рідині вмісту лізоциму і sIgA; підвищена позаклітинна пероксидазна активність; знижена продукція антитіл до етіологічних інфекційних антигенів і низька їх афінність, а також нижча поглинальна й перетравлююча здатність нейтрофілів; інфільтрація пародонта еозинофілами і лімфоцитами; підвищення в популяції Th-лімфоцитів частки Th2-клітин; порушення балансу Th1/Th2-клітин; збільшення числа апоптичних лімфоцитів (CD95+) і зниження числа моноцитів, які експресують Toll-подібні рецептори, та низька щільність їхньої експресії.

Результати оцінки стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОЗ) у хворих на ГП при паразитарній інвазії описані у розділі 6. Констатований у них достовірний дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ, підвищений вміст NO<sub>2</sub> у сироватці крові у хворих на ГП, поєднаний із паразитозами. Заслугове на увагу отриманий факт, що збільшення ступеня тяжкості ГП I супроводжується посиленням процесів ліпопероксидації у сироватці крові і тканинах організму. На думку дисертантки у хворих на ГП із паразитозами вже на ранніх стадіях запального процесу NO виступає важливим прозапальним чинником, у той час як у хворих на ГП без паразитозів NO включається у запальний процес лише за II ступеня тяжкості ГП.

Важливою та аргументованою є узагальнююча інформація розділу 7 щодо можливих патогенних факторів, механізмів її впливу на стан пародонта хворих із паразитозами, особливостей патогенезу у них генералізованого пародонтиту. Дисертантка стверджує, що у разі ГП, який виявляють на тлі паразитарної інвазії, мікрофлора пародонтальної кишені здатна бути не лише тригером запального процесу пародонта, а й чинником

аутоімунізації організму, яка індукує розвиток аутоімунних гуморальних і клітинних реакцій, надає запаленню генералізованого характеру. Найбільшою мірою антигени мімікрії експресують патогенні грампозитивні коки (*Streptococcus pyogenes*), меншою – умовно-патогенні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*), ще меншою – грамнегативні мікроорганізми (*Escherichia coli*). За даними автора обов'язковою умовою виникнення на патогенній мікрофлорі антигена мімікрії є зниження місцевого імунітету, нездатність імунних механізмів пригнічувати розвиток мікрофлори і впливати на їхній метаболізм. Описані зміни у хворих на ГП без паразитозів були значно меншими. Констатовано, що в осіб із паразитозами у розвитку хронічного запалення в пародонті провідна роль належить аутоімунним процесам і Т-клітинним реакціям гіперчутливості сповільненого типу. Ці процеси взаємно потенціюють один одного, ускладнюючи патогенез і тяжкість перебігу захворювання ГП, який загалом характеризується як імунопатологічний процес, сформований на тлі первинних запальних змін у пародонті, що індукуються інфекційними чинниками на тлі зниженого місцевого імунітету і порушень механізмів імунорегуляції. Такий підхід трактування отриманих результатів дисертаційного дослідження дозволив автору запропонувати власну схему імунопатогенезу хронічного ГП I-II ступеня в осіб з паразитозами.

Розділ 8 містить результати клінічної ефективності запропонованих способів лікування хворих з ГП при різних видах паразитозів. Так запропонована тактика курації зазначених пацієнтів забезпечила позитивний клінічний ефект у хворих і з I та II ступенем тяжкості, запобігала виникненню рецидивів захворювання впродовж року (ремісія ГП). При цьому у хворих на ГП I ступеня глибина пародонтальної кишені зменшувалась у середньому в 1,9 рази, індекси РМА – в 6,0, SBI – в 4,9, PI – в 4,0, а при II ступеню – відповідно в 1,9 рази, 3,6, 5,1, 5,1. В той же час бажано було б прослідкувати динаміку клініко-лабораторних спостережень

у терміни 2-3-х років для констатації стабілізації генералізованого пародонтиту.

У двох підрозділах розділу 9 приведена динаміка зміни складу мікрофлори пародонтальних кишень, показників місцевого і системного імунітету у хворих на генералізований пародонтит, що супроводжується паразитарною інвазією, під дією запропонованої терапії. Отримані дисертанткою результати свідчать, що усунена патогенна мікрофлора, зменшена колонізація умовно-патогенної мікрофлори та створені умови для появи і збільшення сапрофітної, на відміну від показників хворих, яких лікували традиційно. Досягнута і нормалізація показників імунореактивності організму, а саме: підвищення рівня лізоциму, sIgA у ротовій рідині, афінності антимікробних IgG-антитіл, фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження вмісту CD95+-клітин, концентрації прозапальних цитокінів, нормалізації в сироватці крові рівня IgE, ЦК, популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів, співвідношення Th1/Th2, балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами, зникнення аутоантитіл до антигенів пародонта та сенсibilізованих до тканин пародонта Т-лімфоцитів.

Загальне зауваження до розділів 3, 5, 6, 9: недоцільним є дублювання фактичного матеріалу таблиць 3.3, 3.5, 5.1-5.4, 6.3, 9.7-9.12, 9.15-9.19, 9.28-9.33 у розділі рисунками.

На 18 сторінках розділу «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» наведене деталізоване узагальнення виконаних клінічних, мікробіологічних, імунологічних, цитологічних, біохімічних, рентгенологічних досліджень, які засвідчили, що генералізований пародонтит, який розвивається на тлі лямбліозу, ентеробіозу й токсокарозу має тривалий хронічний перебіг, швидко прогресує, часто стійкий до традиційного лікування. Виявлені механізми формування запально-дистрофічного процесу у пародонті хворих на паразитоз сприяли обґрунтуванню патогенетичного лікування таких пацієнтів із ГП I та II

ступеня тяжкості. Запропонована авторська тактика курації хворих із паразитозом, що страждають на ГП, зумовила стійкий клініко-рентгенологічний позитивний результат лікування зазначених хворих, який підтверджений результатами лабораторного обстеження. В якості зауваження слід зазначити зайвий деталізований опис об'єктів та методів дослідження.

Висновки, практичні рекомендації базуються на результатах проведених клінічних та лабораторних спостережень, переконливі, аргументовані.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота вносить вагомий вклад у теоретичну та практичну стоматологію, має важливе значення для патологічної фізіології, клініки інфекційних захворювань. Принципових зауважень щодо оформлення і викладення матеріалу в дисертації не має.

В процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Яка загалом поширеність та структура пародонтологічної захворюваності у пацієнтів із лямбліозом, ентеробіозом, токсокарозом?
2. З якою метою хворі 20-40 років розподілялись за віком у 5-річні підгрупи та проводився їх аналіз, якщо у клініко-лабораторних спостереженнях такий розподіл не враховувався?
3. Ким запропонована використана схема традиційної терапії хворих на генералізований пародонтит?
4. У чому полягає первинна профілактика генералізованого пародонтиту у хворих на паразитози?

#### **Заклучення**

Дисертаційна робота Н.М.Савельєвої “Особливості клініки, діагностики, лікування і профілактики генералізованого пародонтиту у хворих з паразитарною інвазією” є завершеним самостійним науковим

дослідженням, що виконано за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія, в якому дисертантка запропонувала вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення ефективності профілактики та лікування генералізованого пародонтиту хронічного перебігу у хворих з паразитарною інвазією за рахунок уточнення імунопатогенезу генералізованого пародонтиту при різних формах паразитозів, проведення комплексних лікувально-профілактичних заходів, що нормалізують імунологічний, мікробіологічний стан, процеси пероксидації та функціональні реакції організму, у тому числі, у порожнині рота.

За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною отриманих результатів, теоретичною та практичною значимістю, адекватністю застосованих методів дослідження, достовірністю та вагомістю сформульованих наукових положень, висновків, практичних рекомендацій дисертація Н.М.Савельєва відповідає вимогам п. 10 “Порядку присудження наукових ступенів” Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 10.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо докторських дисертацій, а дисертантка Н.М.Савельєва заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія.

Офіційний опонент –

завідувачка кафедри

терапевтичної стоматології ВДНЗ України

“Українська медична стоматологічна академія”

доктор медичних наук, професор

ПЕТРУШАНКО Т.О.

