

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Герелюка Віталія Івановича

на дисертаційну роботу **Ємельянової Наталії Юріївни** на тему:
**«Медикаментозний патоморфоз пародонта при хронічних
обструктивних захворюваннях легень у поєднанні з ішемічною
хворобою серця: його прогноз та корекція»** на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.22- стоматологія

Актуальність теми

Лікування захворювань пародонта сьогодні є однією із складних проблем сучасної стоматології, що продиктоване високою розповсюдженістю захворювань, багатофакторністю виникнення та складністю лікування. Відомо, що усі соматичні захворювання та медикаменти, що застосовуються для їх лікування безпосередньо впливають на основні ланки патогенезу та викликають зміни у ротовій порожнині. Одними з соматичних захворювань, що мають високу коморбідність з ураженнями порожнини рота, зокрема пародонта, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічна хвороба серця (ІХС). Пацієнти як з ХОЗЛ так із ІХС згідно з міжнародними рекомендаціями та вітчизняними стандартами змушені на протязі усього життя приймати медикаментозну терапію, яка не може не відобразитися на здоров'ї органів та тканин порожнини рота, особливо при одночасному прийому препаратів різних груп.

Саме тому всестороннє дослідження патогенетичних механізмів, що викликають зміни у пародонтальному комплексі на тлі прийому комбінованої терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС (медикаментозного патоморфозу пародонту) є корисними для практичної охорони здоров'я та пошуку найбільш раціональних, ефективних методів профілактики і фармакотерапії.

З цієї точки зору дисертаційна робота Ємельянової Наталії Юріївни, метою якої є розробка стратегії діагностично-лікувальних заходів щодо захворювань тканин порожнини рота, зокрема пародонта, які виникли внаслідок медикаментозної терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, на підставі визначення стоматологічного статусу, маркерів ранньої діагностики і прогнозування є безумовно актуальною та своєчасною.

Зв'язок теми дослідження з планом наукових робіт

Дисертаційне дослідження є частиною планової науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету МОЗ України «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки» (номер державної реєстрації 0113U002274) строк виконання 2013-2015р. та «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань» (номер державної реєстрації 0116U004975) строк виконання 2016-2018, а також відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити патогенетичні механізми формування легеневої гіпертензії при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця» (номер державної реєстрації 0116U004975). Здобувач є виконавцем фрагменту вказаних тем. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначених тем.

Новизна дослідження та одержаних результатів

полягає в тому, що вперше вивчені структура, характер, клінічні особливості та перебіг патологічних проявів у порожнині рота пацієнтів з коморбідною бронхо-кардіальною патологією на тлі застосування ними базисної терапії.

Вперше встановлено, що основні зміни у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС зазнають тканини пародонта, які виявляються ураженими більш ніж у 90% хворих.

Сформульовано й змістовно обґрунтовано, що обстежені з зазначеною соматичною патологією мають характерні стоматологічні скарги, більшість з яких пов'язана зі зміненими фізичними показниками ротової рідини, що є наслідками медикаментозної поліпрагмазії.

Вперше визначені клінічні прояви у порожнині рота, морфометричні, цитологічні та імуногістохімічні особливості клітин пародонта та їх залежність від терміну застосування терапії з приводу ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Вперше встановлено, що найбільш виражені патологічні зміни у порожнині рота та найгірші значення досліджуваних показників відповідають групі з найбільшим терміном застосування препаратів базисної терапії з приводу соматичного захворювання.

Вперше виявлені закономірності імунної відповіді епітеліоцитів ясен, що мають провідне значення в патогенезі уражень пародонта на тлі бронхокардіальної патології та застосування медикаментів з цього приводу.

Вперше досліджена статистична залежність між клінічними та клітинними показниками в залежності від терміну застосування базисної терапії хворими на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС.

Вперше методами клінічного та молекулярно-генетичного дослідження встановлений поліморфізм генів-кандидатів, які є генетичними маркерами у розвитку патології тканин пародонта пацієнтів з ХОЗЛ при поєднанні з ІХС.

Доповнено та удосконалена існуюча концепція патогенезу в розвитку захворювань пародонта з урахуванням ендотеліальної дисфункції та енергодефіциту тканин у пацієнтів з ХОЗЛ у поєднанні з ІХС.

Вперше запропоновані нові діагностичні та прогностичні критерії оцінювання стану тканин пародонта у зазначених пацієнтів. Розроблена математична прогностична модель розвитку уражень пародонта з урахуванням факторів ризику (отримано свідоцтво на реєстрацію авторського права на твір «Діагностично-прогностична модель ризику виникнення уражень пародонту у

пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легенів у поєднанні з ішемічною хворобою серця»).

Розроблені нові патогенетично обґрунтовані індивідуалізовані підходи до лікування тканин порожнини рота, зокрема пародонта хворих з кардіо-бронхіальною патологією, спрямовані на корекцію скарг та виявлених порушень на клінічному або клітинному рівні (отримано свідоцтво на реєстрацію авторського права на твір «Алгоритм профілактики та лікування патологічних змін у тканинах пародонту хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів у поєднанні з ішемічною хворобою серця»).

Практичне значення одержаних результатів

Комплексно досліджений стан тканин пародонта та встановлені основні фактори ризику, які впливають на розвиток та перебіг уражень порожнини рота при бронхо-кардіальній патології.

Виявлені статистично значущі зв'язки між показниками, які вказують на залежність уражень тканин ясен від терміну застосування хворими базисної терапії з приводу ХОЗЛ та ІХС. Зазначений факт обґрунтовує необхідність раннього виявлення патологічних процесів ротовій порожнині та оптимізації протоколів лікування хворих з ХОЗЛ при поєднанні з ІХС.

Доповнена концепція існуючого патогенезу уражень пародонта на тлі коморбідної патології, яка пояснює формування синдрому залежності від соматичного захворювання, імуномолекулярних механізмів їх розвитку та визначає необхідність комплексного підходу до лікування з урахуванням терміну застосування базисної терапії.

На підставі клінічних особливостей, лабораторних методів та прогностичних показників, розроблена схема комплексної корекції та алгоритм профілактичних заходів, що дозволяє вдосконалити тактику лікування та своєчасного попередження патологічних проявів у тканинах пародонта пацієнтів з ХОЗЛ у

поєднанні з ІХС на тлі прийому стандартної терапії. Впровадження в практику результатів досліджень сприяє підвищенню ефективності лікування патологічних змін пародонта хворих із соматичною патологією шляхом застосування нових диференційованих підходів до комплексного лікування, що ґрунтуються на новій концепції патогенезу.

Результати дослідження впроваджені на різних рівнях медичної допомоги, а саме у лікувально-діагностичний процес профільних відділень: Івано-Франківську обласну клінічну лікарню, Полтавську обласну клінічну лікарню, Закарпатську обласну клінічну лікарню ім. А. Новака (м. Ужгород), ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Хмельницьку обласну лікарню.

Ступінь обґрунтованості та вірогідності основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

У дисертаційній роботі здобувачем обстежено достатню кількість хворих (239 хворих, із них 130 хворих на ХОЗЛ із супутнім ІХС, 38 хворих на ХОЗЛ та 71 хворий на ІХС без ХОЗЛ. Групу практично здорових склали 20 осіб). Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Наукові положення дисертаційної роботи, висновки, практичні рекомендації, що були сформульовані здобувачем, обґрунтовані результатами досліджень. Вірогідність отриманих результатів забезпечено достатнім обсягом клінічного матеріалу, використанням сучасних і високоінформативних методів обстеження хворих, а також сучасних методів статистичної обробки даних. Отримані результати дослідження проаналізовані здобувачем. Проведено порівняння власних результатів із останніми даними вітчизняної та зарубіжної літератури. Постановлена мета, підпорядковані їй задачі дослідження, сучасні високоінформативні методи обстеження хворих, достеменні методи аналізу

отриманих даних дозволили сформулювати нові положення, висновки і практичні рекомендації. Під час проведення статистичної обробки отриманих результатів здобувачем застосовані методи варіаційної статистики та кореляційний аналіз з використанням комп'ютерних програм, що свідчить про достовірність результатів, а логічність висновків і практичних рекомендацій дозволяють стверджувати про обґрунтованість наукових положень, сформульованих у дисертації. Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко, логічно за структурою і змістом.

Результати дисертаційної роботи були представлені здобувачем на наукових з'їздах, конференціях та симпозіумах, впроваджені у практику закладів охорони здоров'я, науково-дослідних установ. Даний факт свідчить про високій рівень обґрунтованості положень та висновків дисертаційної роботи.

Побудова та зміст дисертації

Дисертаційну роботу побудовано за загальноприйнятим планом, оформлено у відповідності до сучасних вимог ДАК України. Дисертаційна робота викладена сучасною літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок.

У вступі наведені актуальність обраного наукового напрямку, обґрунтована доцільність проведення дослідження, зазначений зв'язок з науковими темами і програмами, сформульована мета та завдання дисертаційної роботи, визначена наукова новизна та практична значущість, визначений особистий внесок. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел та додатків.

Розділ 1 огляд літератури містить детальний аналіз сучасних даних щодо патогенезу уражень порожнини рота, зокрема тканин пародонта, на тлі ХОЗЛ та ІХС. Особлива увага приділена особливостям саме взаємообтяжуючого впливу зазначеної соматичної патології та захворювань пародонта. Наведені сучасні

погляди на розвиток та характерні риси клінічної симптоматики уражень порожнини рота, зокрема пародонта, у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Розглянутий вплив базисної терапії на тканини пародонта у зазначених хворих, висвітлені сучасні підходи до діагностики та лікування уражень пародонтального комплексу при соматичній патології. Розділ написаний грамотно, послідовно та логічно. На підставі аналізу джерел літератури автор обґрунтовує актуальність та доцільність проведених досліджень. Доцільним на мою думку частину матеріалу подати у вигляді схем та малюнків, що допомогло би скоротити викладення та унаочнити матеріал.

У розділі 2 наведена характеристика об'єктів і методів дослідження. Детально описані застосовані методи досліджень (клінічні, біохімічні, імуноферментні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні та генетичні) пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Також використані сучасні статистичні методи та розроблена прогностична модель ризику захворювання. Використані методики наведені достатньо повно, послідовно. Не знижує значення наведеного тексту наявність окремих стилістичних помилок.

Розділ 3 представлений 7 підрозділами, викладений на 85 сторінках. Автор навела результати власних досліджень, що присвячені вивченню впливу медикаментозної терапії з приводу ХОЗЛ та ІХС на органи та тканини порожнини рота обстежених пацієнтів. У розділі детально та послідовно описані особливості стоматологічного статусу хворих, наведені результати параметрів ротової рідини, проведена оцінка гістологічних, цитологічних та морфометричних особливостей епітелію ясен хворих з ХОЗЛ та ІХС, визначений стан імунокомпетентних клітин епітелію ясен, зміни імунологічних показників, показників НСТ тесту, маркерів апоптозу Ki-67 і CD 95, вміст стабільних метаболітів оксиду азоту, остеопонтину в плазмі крові, eNOS і iNOS в препаратах біопсії ясен у хворих на ХОЗЛ та ІХС

внаслідок лікування. Отримані дані порівняні із такими в контрольній групі. Дисертант детально представила результати молекулярно-генетичного дослідження (розподілу частот генотипів поліморфізму T1056C гена VDR та поліморфізму G894T гена eNOS) у хворих на ХОЗЛ та ІХС внаслідок лікування та порівняла їх з такими в контрольній групі. Після аналізу усіх показників, що вивчалися, автор наводить кореляційні взаємозв'язки між основними показниками пацієнтів в усіх дослідних групах. Розділ 3 достатньо ілюстрований рисунками та таблицями, дає вичерпну характеристику поставленому завданню. Зауваження до розділу відсутні.

Розділ 4 присвячений особливостям перебігу стоматологічної патології залежно від тривалості лікування ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Представлені дані дозволяють стверджувати, що клінічні прояви у порожнині рота хворих мають залежність від терміну застосування базисної терапії з приводу ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Особливо зазначено, що хворі, що довший термін лікуються від соматичної патології найчастіше ніж інші згадують основні стоматологічні скарги, які є слідством медикаментозної поліпрагмазії. Розділ справляє дуже хороше враження високою інформативністю та новизною отриманих даних. Можливо доцільно було подати більше ілюстративного матеріалу, особливо даних генетичних та цитологічних.

У розділі 5 наведені результати спостереження після застосування розробленої програми лікувально-профілактичних стоматологічних заходів. Розділ займає 23 сторінки та обґрунтовує, що запропоновані автором заходи дозволяють знизити розповсюдженість основних стоматологічних скарг та клінічних проявів. У хворих спостерігалася позитивна динаміка стоматологічного стану, а саме: зменшення частоти зустрічальності патологічних проявів захворювань губ та язика, зменшення кількості хронічних гінгівітів та стабілізація

запальних деструктивних уражень ясен. Автор вдало використовує клінічні приклади для обґрунтування отриманих результатів. Здобувач наводить дані клінічних досліджень впродовж 6 місяців, що викликає певну дискусію. Однак отриманий цифровий матеріал з високим рівнем достовірності обґрунтовує отримані висновки.

Розділ 6 присвячений розробці діагностично-прогностичної моделі ризику виникнення уражень пародонта на основі встановлених в результаті дослідження відомостей про вплив різних чинників на розвиток хронічного запального процесу у пародонті у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ІХС. Для оцінки ефективності моделі дисертант використала ROC-аналіз, який виявив її відмінну якість. Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) склало 0,998. Здобувачем встановлено що параметри КПП; РМА; CD-95; ступінь рецесії ясен; тривалість прийому препаратів ХОЗЛ; куріння можуть бути факторами ризику розвитку пародонтиту. Розділ компактний, характеризується вдалим поєднанням цифрового та ілюстративного матеріалу. Здобувач продемонструвала високий рівень володіння методами статистичного дослідження. Можливо доцільно було більш розширити висновки до підрозділу.

Розділ „Аналіз та узагальнення результатів досліджень” відображає основні положення проведених досліджень. На підставі проведених досліджень здобувач надає глибокий аналіз і узагальнення результатів дослідження з визначенням патогенетичних механізмів, які призводять до уражень пародонту на тлі базисної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ІХС. Розділ викладений послідовно, з використанням наукових досягнень і критичним співставленням власних результатів з наявними у спеціальній літературі.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань. Робота проілюстрована 77 таблицями, 43 рисунками, клінічним випадком. Дисертаційна робота містить додатки.

Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 36 наукових праць, у тому числі 25 статей, із них 17 - у фахових наукових виданнях України; 6 статей в закордонних виданнях, 2 в інших віданнях, 17 одноосібних, 11 тез доповідей у матеріалах з'їздів та конференцій. Автореферат повністю віддзеркалює основні отримані результати дисертації. Суттєвих зауважень, як до викладу отриманих результатів, їх аналізу і запропонованих рекомендацій немає.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Висловлені зауваження не принципові і не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи, її наукову цінність та практичну значимість.

Разом з цим у процесі рецензування виникло ряд питань дискусійного характеру, які потребують додаткового пояснення, а саме:

1. На які етіопатоогенетичні ланки встановлених механізмів патоморфозу скерована запропонована схема лікування?

2.3 чим Ви пов'язуєте встановлені закономірності патоморфозу, це системна патологія чи потужний медикаментозний вплив на організм?

3. Чому Ви наводите дані клінічних досліджень саме за 6 місяців?

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження
у практиці**

Результати дослідження чітко сформульовані, на їх основі сформульовані практичні рекомендації, які можуть бути використані в практичній діяльності відділень стоматологічного, пульмонологічного та кардіологічного профілю із метою покращення стану та ефективної корекції виявлених уражень тканин пародонта та попередження виникнення нових у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС на тлі прийому базисної терапії.

Рекомендації з лікування стоматологічних проявів у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС для лікарів-стоматологів пропоную оформити та видати за стандартом МОЗ України у вигляді “практичних рекомендацій”.

Висновок

Дисертаційна робота Ємельянової Наталії Юріївни на тему: «Медикаментозний патоморфоз пародонта при хронічних обструктивних захворюваннях легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця: його прогноз та корекція» є закінченим науковим дослідженням, в якому наведено вирішення актуальної наукової проблеми – обґрунтування стратегії діагностично-лікувальних заходів щодо захворювань тканин порожнини рота, зокрема пародонта, які виникли внаслідок медикаментозної терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, на підставі визначення стоматологічного статусу, маркерів ранньої діагностики і прогнозування.

Висока актуальність обраної теми, наукова новизна, практичне значення, достатній об’єм проведених досліджень, методичний рівень роботи відповідають

вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів ...», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р.) та Наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017р №40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук та паспорту спеціальності, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри терапевтичної стоматології

Івано-Франківський національний медичний університет

доктор медичних наук, професор

В.І. Герелюк

4.10.2019р



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ	
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)	
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ	
«04»	2019 р.
Підпис	
Прізвище	Герелюк