

*Ex №139 від 19.01.17р.*

## ВІДГУК

офіційного опонента, першого заступника Генерального директора ННЦРМ з наукової роботи, завідувача відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення Інституту клінічної радіології ННЦРМ, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Сушка Віктора Олександровича на дисертаційну роботу Харченко-Севрюкової Ганни Сергіївни на тему «Особливості перебігу патологічних процесів порожнини рота у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

### Актуальність вибраної теми дисертації

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з наявністю коморбідної патології – одна з найважливіших та актуальних медико-соціальних проблем в усьому світі.

Патологічні процеси, що мають місце при тривалому перебігу ХОЗЛ, супроводжуються порушенням киснево-відновлювальних процесів і трофіки тканин пародонту. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ порушується мінеральний обмін. Остеопороз у хворих на ХОЗЛ виникає вторинно – як наслідок системного запального процесу, метаболічних порушень, довготривалої гіпоксії, застосування інгаляційних та системних глюкокортикоїдів (ГКС), зниження фізичної активності, толерантності до фізичного навантаження, і носить системний характер.

Розвиток вторинного остеопорозу при ХОЗЛ на тлі інволюційних порушень мінерального обміну, метаболічних та імунологічних розладів провокує виникнення та обтяжує перебіг генералізованого пародонтиту. За даними деяких епідеміологічних досліджень частота остеопенії і остеопорозу у хворих на ХОЗЛ сягає 60 %.

Єдиним інформативним та достовірним методом діагностики, що дозволяє визначити дійсну щільність губчастої речовини кісток з високою точністю й відтворюваністю та отримати візуальну інформацію про її структуру на сьогодні є кількісна комп'ютерна денситометрія.

Але у зв'язку з відсутністю в стандартних схемах обстеження хворих і діагностики ХОЗЛ фрагменту стосовно патології ротової порожнини, профілактичні і лікувальні заходи цієї супутньої патології не розробляються у відповідності до сучасних вимог.

Сукупність викладеного обумовила безсумнівну актуальність та необхідність виконання даної роботи, визначило мету - покращити

діагностику патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ шляхом дослідження клінічних симптомів ХОЗЛ, патологічних процесів тканин пародонту, стану місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення, показників системного остеопорозу та дослідження денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка, що беззаперечним вирішенням як сучасного завдання пульмонології, так і завдання дослідження.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” “Розробити ефективні лікувальні заходи медичної допомоги хворим на обструктивні захворювання легень” (№ державної реєстрації 0113U000264).

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

Вперше вивчено структуру та клінічні особливості патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що провідною патологією ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ є генералізований пародонтит I – II ступеня тяжкості та його ускладнення – часткова або повна вторинна адентія. Особливостями клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ХОЗЛ є помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка.

Доповнено наукові дані щодо особливостей стану місцевого імунітету ротової порожнини та маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ з патологічними процесами ротової порожнини. Доведено, що найбільш низькі значення показників місцевого імунітету (рівня IL-1 $\beta$  та sIgA) характерні для тяжких хворих (клінічна група D), що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ. Установлено, що визначення сивороткового рівня CRP-h у хворих на ХОЗЛ є важливим додатковим критерієм оцінки тяжкості системного запального процесу в різних клінічних групах, що обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

Установлено, що у 98,4 % хворих на ХОЗЛ спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні

мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується, за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії, як остеопенія у 28,6 % хворих та остеопороз – у 69,8 %, який виявляється в 6 разів частіше, ніж у осіб без соматичної патології того самого віку і статі.

Визначено особливості денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи. Доведено, що системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ відбуваються паралельно з резорбтивно-деструктивними процесами альвеолярної кістки, що супроводжується розвитком генералізованого пародонтиту, призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії.

Доведено, що ризик виникнення остеопорозу у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Вперше вивчено структуру та клінічні особливості патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що провідною патологією ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ є генералізований пародонтит I – II ступеня тяжкості та його ускладнення – часткова або повна вторинна адентія. Визначено особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ХОЗЛ, а саме помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка.

Доповнено наукові дані щодо особливостей стану місцевого імунітету ротової порожнини та маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ з патологічними процесами ротової порожнини. Доведено, що найбільш низькі значення показників місцевого імунітету (рівня IL-1 $\beta$  та sIgA) характерні для тяжких хворих (клінічна група D), що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ. Установлено, що визначення сивороткового рівня CRP-h у хворих на ХОЗЛ є важливим додатковим критерієм оцінки тяжкості системного запального процесу в різних клінічних групах, що обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

Установлено, що у 98,4 % хворих на ХОЗЛ спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується, за

допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії, як остеопенія у 28,6 % хворих та остеопороз – у 69,8 %, який виявляється в 6 разів частіше, ніж у осіб без соматичної патології того самого віку і статі.

Визначено особливості денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи. Доведено, що системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ відбуваються паралельно з резорбтивно-деструктивними процесами альвеолярної кістки, що супроводжується розвитком генералізованого пародонтиту, призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії.

Доведено, що ризик виникнення остеопорозу у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Результати проведеного дослідження довели, що для всіх хворих на ХОЗЛ та підозрою на ХОЗЛ, доцільним є призначення стоматологічного обстеження для раннього виявлення патологічних процесів ротової порожнини і проведення своєчасної санації вогнищ запалення, а також дослідження рівня маркеру системного запалення CRP-h – як додаткового критерію для визначення тяжкості перебігу ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту.

Для визначення вираженості резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки хворим на ХОЗЛ рекомендується обстеження на остеопороз та проведення багатозрізової комп'ютерної томографії з додатковим дослідженням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи.

Результати проведеного дослідження довели, що для всіх хворих на ХОЗЛ та підозрою на ХОЗЛ, доцільним є призначення стоматологічного обстеження для раннього виявлення патологічних процесів ротової порожнини і проведення своєчасної санації вогнищ запалення, а також дослідження рівня маркеру системного запалення CRP-h – як додаткового критерію для визначення тяжкості перебігу ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту.

Для визначення вираженості резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки хворим на ХОЗЛ рекомендується обстеження на остеопороз та проведення багатозрізової комп'ютерної

томографії з додатковим дослідженням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи.

Запропонований в клінічну практику алгоритм діагностики та лікування хворих на ХОЗЛ із патологічними процесами ротової порожнини, Практичне значення даного алгоритму полягає в запобіганні прогресуванню перебігу ХОЗЛ, розвитку вторинного системного остеопорозу і генералізованого пародонтиту.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукова робота виконана в дизайні відкритого проспективного когортного обсерваційного дослідження, що надає можливість отримати ґрунтовні та адекватні результати. Дослідження базується на достатній кількості клінічних спостережень (обстежено 93 пацієнтів, в т.ч. 63 хворих на ХОЗЛ і 30 осіб без соматичної патології того ж віку і статі – від 40 до 80 років, які підписали інформовану згоду при включені до груп обстеження). Методи досліджень, що використані в роботі, сучасні, інформативні, об'єктивні та адекватні поставленим завданням.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, наведені в дисертації, логічно випливають з її змісту, базуються на достатній кількості спостережень, адекватному методологічному забезпеченні та статистичній обробці матеріалу, що дозволяє вважати достатнім ступінь їх обґрунтованості.

Первинна документація оформлена згідно вимогам і повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи. В дисертації використані такі методи дослідження: анкетування, загальне клінічне та пародонтологічне обстеження, біохімічні, імунологічні, дослідження функції зовнішнього дихання, в т.ч. бодіплетизографія, рентгенологічні, статистичні, які є адекватними поставленій меті та задачам, а також дозволили їх успішно вирішити. Застосуванням сучасних комп’ютерних програм дозволило отримати статистично доказові результати.

Матеріали дисертації в повній мірі ілюстровані таблицями та рисунками, що додають наочності наведеній інформації.

Наведені в роботі матеріали є особистим внеском дисертанта в проблему вирішення актуального завдання. Огляд літературних джерел, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, проведення клінічних, пародонтологічних та функціональних досліджень у хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто.

Таким чином, висновки, теоретичні узагальнення та практичні рекомендації, сформульовані дисертантом і його керівником, базуються на достатньому обсязі клінічного матеріалу та даних лабораторного дослідження і доказового статистичного аналізу.

### **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях**

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць: 13 статей (із них 8 статей у виданнях, атестованих ДАК України, 8 статей у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних, 1 – у виданні іноземної держави) і 4 тез.

Видано нововведення «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини». Опубліковано 2 інформаційних листа «Виявлення остеопорозу методом кількісної комп'ютерної денситометрії (3D QCT) в клінічних групах хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (Київ, 2015) та «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини» (Київ, 2015).

Основні положення роботи доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (м. Харків, 2013), на V З'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013), на V стоматологічному міжнародному конгресі “Клінічна пародонтологія – погляд в майбутнє” (м. Київ, 2013), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 2014), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття» (м. Харків, 2015), на VIII З'їзді фтизіатрів і пульмонологів Узбекістану (м. Ташкент, 2015) та науково-практичній конференції в Державній установі “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (м. Київ, 2015).

У зазначених працях автором достатньо повно висвітлені питання, поставлені в дисертаційній роботі.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 177 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 6 рисунками, містить 31 таблицю.

Складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи досліджень”, п’яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, який містить 200 джерел (112 – кирилицею, 88 – латиницею). У вступі висвітлена актуальність теми дисертації, обґрунтована доцільність проведення цього наукового дослідження, визначені його мета, завдання, наукова новизна і практична значущість.

Огляд літератури викладений логічно і послідовно, охоплює публікації останніх 10 років. В ньому наведені сучасні уявлення про ХОЗЛ та підходи до його діагностики та лікування. Питання удосконалення діагностики та адекватного хворих на ХОЗЛ із супутніми патологічними грунтуються на даних аналізу найавторитетніших джерел інформації, зарубіжних та вітчизняних консенсусів, що дозволило дисертанту обґрунтувати актуальність дослідження.

В розділі 2 чітко відображені усі методи досліджень і статистичної обробки результатів, наведена характеристика обстежених хворих, кількість яких цілком достатня. Зрозуміло та логічно представлено дизайн дослідження. Дисертантом використані сучасні методи дослідження, основними з яких є клінічні, в т.ч. огляд лікаря-стоматолога, рентгенологічні, кількісна комп’ютерна томографія кісткової тканини, біохімічні, імунологічні, функціональні легеневі тести, статистичні. Вибрані дисертантом методи дослідження адекватні поставленим завданням, що дозволило отримати достовірні та обґрунтовані висновки.

У п’яти розділах власних досліджень – «Частота, ступінь вираженості патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ», «Результати досліджень імунологічних маркерів системного та місцевого запалення у хворих на ХОЗЛ», «Аналіз показників мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників губчатої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на ХОЗЛ», «Аналіз взаємозв’язків досліджуваних параметрів» та «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини» – автором представлена дані щодо частоти, ступеню вираженості патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ, проведена порівняльна оцінка показників системного та місцевого запалення у хворих різних клінічних груп, досліджені денситометричні показники щільності губчатої речовини альвеолярного відростка у хворих на ХОЗЛ, дана оцінка доцільності застосування багатозрізової комп’ютерної томографії для характеристики резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки.

У ході виконання дисертаційної роботи розроблений алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

У процесі виконання роботи з'ясовано, що у всіх хворих на ХОЗЛ діагностовано генералізований пародонтит I – II ступеня або повну вторинну адентію на відміну від осіб контрольної групи, які не мали соматичних захворювань.

У всіх хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з генералізованим пародонтитом виявлено порушення рівнів маркерів системного запалення та імунологічних показників місцевого імунітету, що свідчило про напруженість системного запалення та прогресування ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту.

Усі положення та висновки ґрунтуються на доказових результатах отриманих при виконанні дисертаційної роботи.

Вибір методів залежав від того, чи відповідали числові ряди, що вивчаються, нормальному розподіленню. Перевірка здійснювалась за допомогою спеціальної функції NORMSAMP\_1, розробленої для програми Excel. Статистична обробка результатів роботи виконувалась із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Результати дослідження зберігали та обчислювали за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN № 17016297.

Ступінь обґрунтованості наукових досліджень є достатнім. Назва дисертації відповідає її змісту. Первинна документація повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи та оформлена згідно з вимогами.

Особисто автором на чолі з керівником вперше вивчені клінічні симптоми хронічного обструктивного захворювання легень з особливостями супутніх патологічних процесів ротової порожнини. Досліджено денситометричні показники щільності губчатої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на ХОЗЛ та розроблено алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

Заключення до дисертації відображає актуальність і суть роботи, її комплексність та сучасний рівень. Проведений аналіз та узагальнення результатів дослідження свідчить про глибоке розуміння автором проблеми, яка вивчалась, підкреслює аналітичні здібності та клінічне мислення дисертанта. Ретельний аналіз отриманих даних та співставлення їх з результатами сучасних наукових досліджень, що проводилися в цьому напрямку, дозволяє зробити ґрутовні та логічні висновки.

Висновки змістовні, відповідають поставленим задачам і повністю відображають суть виконаного дисертаційного дослідження. Практичні рекомендації є доступними для впровадження в практику закладів охорони здоров'я.

Дисертація та автореферат оформлені згідно основних вимог щодо кандидатських дисертацій, але при аналізі дисертаційної роботи виникли деякі зауваження:

- розділ «Огляд літератури» бажано було б представити у більш узагальненому і, відповідно, скороченому вигляді;
- у роботі зустрічаються окремі орфографічні та стилістичні помилки;

Проте ці зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

В процесі знайомства із дисертаційною роботою виникли деякі питання, з приводу яких хотілось би знати думку автора:

1. При дослідженні губчастої речовини кістки на денситометричні показники впливають різні компоненти. Наскільки інформативне це дослідження для характеристики структури альвеолярної кістки?
2. Яким чином впливає лікування генералізованого пародонтита на частоту загострень ХОЗЛ?

## ВИСНОВОК

Дисертація Харченко–Севрюкової Ганни Сергіївни на тему «Особливості перебігу патологічних процесів порожнини рота у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», є закінченою науковою працею, що виконана під керівництвом доктора медичних наук, старшого наукового співробітника Гуменюка Миколи Івановича. Робота містить нові дані, які в сукупності вирішують конкретну наукову задачу пульмонології – підвищення якості діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень шляхом визначення патології ротової порожнини та порушень мінерального обміну кісткової тканини і додаткового призначення до базисної терапії ХОЗЛ відповідного лікування супутніх захворювань. Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.27 – пульмонологія.

За актуальністю теми, об'ємом і методичним рівнем досліджень, науковою новизною отриманих результатів, практичною значимістю дисертаційна робота цілком відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового

співробітника», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Перший заступник Генерального директора  
з наукової роботи Державної установи  
«Національний науковий центр радіаційної  
медицини Національної академії медичних  
наук України», завідувач відділу медичної  
експертизи та лікування наслідків ~~військово-~~  
радіаційного опромінення Інституту клінічної  
радіології ННЦРМ, доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник,  
Заслужений лікар України



B.O. Сушко

18 січня 2017 року

18 січня <sup>2017</sup> р.



О.І. Васильєв



О.І. Васильєв