

## **О Т З Ы В**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ореховой Людмилы Юрьевны диссертационную работу Соболевой Людмилы Анатольевны на тему «Воспалительные заболевания пародонта у больных с хронической инфекционной патологией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14-стоматология

### **Актуальность исследования**

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) характеризуются значительной распространенностью, что обуславливает высокую вероятность их развития у лиц с фоновой патологией. Пародонтит у больных с различными заболеваниями внутренних органов часто протекает в более тяжелой форме, в свою очередь, болезни пародонта могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение соматической патологии. Хронические инфекционные заболевания (ХИЗ) приводят к значительному снижению качества жизни и трудоспособности людей, в большинстве случаев в наиболее активном возрасте.

В настоящее время у больных с хронической инфекционной патологией многие вопросы патогенеза, оценки особенностей течения отдельных форм заболеваний, степени активности патологического процесса, определяющие выбор терапии, остаются недостаточно изученными. Кроме того, терапия коморбидных состояний всегда вызывала большие трудности. И особенно сейчас при фиксировании роста так называемых «новых» инфекций (HIV, HCV-инфекция, лихорадка Эбола) и при сохранении других инфекционных заболеваний (корь, коклюш, туберкулез, хронический бруцеллез).

Вопрос изучения предполагаемого взаимоотношения влияния инфекционных заболеваний и ВЗП для учета в разработке подходов к прогнозированию течения и развития обострения ВЗП у больных на фоне ХИЗ, является очень своевременным и важным.

Представляется актуальным как в научном, так и практическом отношении раскрытые в диссертационном исследовании патогенетические механизмы формирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с хроническими инфекционными заболеваниями и повышение качества лечения данной категории пациентов с применением в комплексной терапии топической иммуномодуляции.

### **Степень научной новизны и достоверность результатов**

Впервые установлено, что у больных хроническими инфекционными заболеваниями (ХБ, ХГС, ВИЧ-инфекция) состояние интактного пародонта встречается существенно реже, чем в сопоставимой по возрасту популяции без инфекций, а в структуре воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) преобладают более тяжелые формы. Показано, что особенностями развития патологического процесса при ВЗП: хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ), хронический генерализованный пародонтит (ХГП) у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями (ХБ, HCV- и HIV-инфекцией) являются более частые и пролонгированные обострения с редуцированной ремиссией, значимых различий между больными с вирусно-бактериальными инфекциями по клиническим проявлениям ВЗП не определяется.

Впервые комплексное клинико-лабораторное исследование позволило установить патогенетические закономерности формирования ВЗП на фоне ХИЗ и констатировать, что эндогенная интоксикация с усилением липопероксидации, снижением ферментативного и неферментативного антиоксидантного потенциала, иммунный дисбаланс являются факторами, обуславливающими неблагоприятные особенности развития ВЗП на фоне хронических инфекционных заболеваний (ХИЗ). Показано, что воспалительный процесс в пародонте у лиц с ХИЗ сопровождается увеличением инфекционной нагрузки пародонта с ростом числа многокомпонентных ассоциаций, состоящих из пародонтопатогенов и транзиторной флоры, подавлением факторов неспецифической резистентности, усилением локальной воспалительной реакции с активацией провоспалительных

и в меньшей степени противовоспалительных цитокинов. Четкая зависимость выраженности клинических проявлений от степени сдвигов в лабораторных показателях отражает важную роль нарушений в данных звеньях гомеостаза организма человека в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

На основании анализа результатов комплексного обследования больных с ВЗП на фоне ХИЗ с использованием лабораторных данных, характеризующих различные звенья гомеостаза, и интегрального количественного подхода к интерпретации выявленных взаимосвязей между клиническими симптомами и патофизиологическими процессами разработаны математические модели, которые могут стать основой экспертной системы по созданию прогноза развития обострения воспалительных заболеваний пародонта при сочетанной патологии.

Впервые обоснована клиническая целесообразность и в сравнительном аспекте исследована эффективность включения топической иммуномодуляции линимента циклоферона в комплексное лечение больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний. Установлена патогенетическая направленность эффектов с уменьшением инфекционной нагрузки, восстановлением потенциала факторов неспецифической резистентности, редуцированием локального воспаления и дисбаланса цитокинов в пародонте, а также снижением эндогенной интоксикации.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования определяется четким и грамотным обоснованием цели и задач исследования, разработкой адекватного дизайна исследования, корректностью и основательностью при проведении этапов работы и не вызывает сомнений. Сформулированные автором положения и выводы получены на основании анализа фактического материала и статистической его обработки, что позволяет признать их полностью обоснованными и достоверными.

По результатам исследований, представленных в диссертации, опубликовано 56 печатных работ, в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для изложения основных положений докторских диссертаций – 26 статей; из них 9 –

в изданиях, входящих в базу SCOPUS. Получено государственное свидетельство регистрации базы данных (№ 2014620995, 14 июля 2014 г.). Изданы 1 монография и 1 информационно-методическое письмо.

### **Практическая ценность работы**

Диссертационная работа Л.А. Соболевой несомненно имеет большую практическую значимость как для стоматологии, так и для клиники инфекционных болезней.

В работе установлено, что больные с ХИЗ являются группой риска по развитию ВЗП в более тяжелых формах, для которых свойственен рецидивирующий характер с пролонгированными обострениями. Эндогенная интоксикация, нарушения в иммунной системе, дисбаланс в системе липопероксидации, играющие значительную роль в патогенезе хронических инфекционных заболеваний (HIV- и HCV-инфекции, ХБ), являются индуцирующими факторами данных клинических особенностей у больных с коморбидной патологией, что необходимо принимать во внимание при ведении пациентов и назначении терапии.

При определении терапевтической тактики у больных ВЗП на фоне ХИЗ необходимо учитывать, что при коморбидных состояниях воспалительный процесс в пародонте сопровождается ростом инфекционного бремени пародонта как за счет пародонтопатогенов, так и транзиторной флоры, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, а также редуцированием активности факторов неспецифической резистентности в полости рта.

Для прогноза развития обострения ВЗП у больных с ХИЗ, кроме клинических данных, существенное диагностическое значение имеет степень изменения маркеров липопероксидации, антиоксидантный потенциал, про- и противовоспалительных цитокинов, иммунитета, маркеров эндотоксикоза, микробиоценоза полости рта. Разработанные с учетом клинико-лабораторных данных математические модели могут лечь в основу экспертной системы

прогноза обострения воспалительных заболеваний пародонта у больных с хронической инфекционной патологией и учитываются в разработанном протоколе ведения пациентов с коморбидностью.

Формирование протокола терапевтических мероприятий у больных ВЗП на фоне хронических инфекционных заболеваний должно проходить с учетом результатов исследований эффективности LCF в комплексном лечении поражения пародонта у данного континента, которые свидетельствуют о более динамичной регрессии всех клинических проявлений болезни, включая локальный воспалительный процесс в пародонте, редуцировании эндотоксикоза, снижении избыточной микробной нагрузки в эпителие ротовой полости, а также восстановлении потенциала факторов неспецифической резистентности под воздействием топической иммуномодуляции.

### **Содержание работы**

Оформление диссертации соответствует общепринятому стандарту. Объем работы – 240 страниц машинописного текста, иллюстрирована 74 рисунками, 49 таблицами и 2 схемами. Список литературы включает 110 отечественных и 225 иностранных источников.

Введение содержит обоснование актуальности, цели и задачи исследования, сведения о научной новизне, практической значимости, внедрении, апробации результатов, структуре работы.

Глава «Обзор литературы» посвящена анализу современной отечественной и зарубежной литературы по вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники воспалительных заболеваний пародонта; описаны особенности течения данной патологии у лиц с фоновой патологией, а также роль воспалительных заболеваний пародонта как отягчающего фактора соматических заболеваний; приведены современные подходы к комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита и больных хроническими инфекционными заболеваниями иммуноотропными средствами.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит сведения по общей характеристике обследованных больных, специальным методам обследования и принципам статистической обработки цифрового материала.

Глава результатов собственных исследований представляется диссертанткой в виде двух частей: в 1-ой части дана детальная характеристика клинической картины больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекций: хронический бруцеллез, хронический гепатит С, HIV-инфекция, которая позволила выявить отличительные черты коморбидной патологии, во 2-ой – характеристика стоматологического статуса больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекций: выявлены более частые и продолжительные рецидивы в сопоставлении с лицами без инфекций, что требует форсификации лечения и наблюдения.

Глава «Параметры неспецифической резистентности и цитокинов у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекций» содержит развернутый анализ состояния цитокинового баланса и параметров неспецифической резистентности у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекций, а также эффектов линимента циклоферона в отношении провоспалительных цитокинов при сочетанной патологии. Также приведены результаты изучения маркеров иммунитета, эндотоксикоза и липопероксидации у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний и доказана четкая корреляция с тяжестью патологии пародонта в зависимости от вида инфекционной патологии.

В главе «Микробный пейзаж у больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний» с исчерпывающей полнотой представлены собственные исследования диссертантки, охватывающие характеристику отдельных представителей микробной флоры пародонтальных карманов в зависимости от тяжести воспалительных заболеваний пародонта и высокая суммарная инфекционная нагрузка, которая коррелировала с выраженностью

воспалительного процесса в пародонте, а спектр регистрируемых транзиторных инфектов подтверждал данные о локальном дефиците иммунного ответа.

В главе «Модели прогноза обострения воспалительных заболеваний пародонта» обсуждается перспективный дополнительный способ, позволяющий повысить качество диагностического процесса при воспалительных заболеваниях пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний, а математические модели прогноза обострений воспалительных заболеваний пародонта необходимы при формировании алгоритма ведения пациентов данной когорты.

В завершающей главе диссертации Л.А. Соболева обосновывает значение эндотоксикоза и нарушений перекисного окисления липидов (связанных, главным образом, с хронической инфекционной патологией) в формировании динамики клинических симптомов, микробной нагрузки ассоциациями пародонтопатогенов с транзиторной флорой на фоне топической иммуномодуляции линиментом циклоферона у больных воспалительными заболеваниями пародонта при хронических инфекционных заболеваниях вирусно-бактериального генеза. Доказано позитивное влияние препарата, обладающего патогенетической направленностью лечебных эффектов на течение патологического процесса у больных сочетанной патологией. Последний раздел восьмой главы завершается составлением протокола диспансеризации больных воспалительными заболеваниями пародонта, в котором отражены все результаты исследований.

Обсуждение результатов и сформулированные выводы не вызывают замечаний. Выводы и практические рекомендации вытекают из собственных исследований автора. В них отражены ответы на вопросы, поставленные в задачах исследования, представленных диссертантом.

Диссертационная работа была неоднократно апробирована на конференциях международного, федерального и регионального уровней.

Работа не лишена стилистических, а иногда и отдельных грамматических дефектов, на которые автору было указано, и они были устранены при доработке текста. В остальном работа замечаний не вызывает. Текст изложен грамотно и

лаконично, иллюстрируется многими таблицами и графиками, схемами и клиническими примерами.

Автореферат хорошо написан, достаточно отражает основное содержание диссертации и характер работы.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации и предложения по их использованию**

Практические рекомендации диссертации сделаны на основании тщательного обследования групп больных с использованием современных клинических, биохимических, иммунологических тестов и применением адекватных методов статистического анализа цифровых результатов. При выявлении у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний (хронического бруцеллеза, хронического гепатита, ВИЧ-инфекции) для определения тактики ведения и выбора терапии рекомендовано, комплексное клинико-лабораторное обследование с оценкой не только стоматологического статуса, но и активности инфекционного процесса, а также выраженности эндотоксикоза и иммунологических нарушений.

Для прогнозирования обострений воспалительных заболеваний пародонта на фоне хронической инфекционной патологии рекомендовано использовать разработанную регрессионную модель, учитывающую параметры функционирования системы липопероксидации иммунитета и неспецифической резистентности, про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза, что позволит повысить качество диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний для более динамичной регрессии всех клинических признаков заболевания, включая локальный воспалительный процесс в пародонте, уменьшения числа обострений воспалительных заболеваний пародонта и повышения эффективности медикаментозных мероприятий



рекомендовано включение в программу комплексной терапии курса линимента циклоферона (7 дней при хроническом генерализованном катаральном гингивите и 14 – при хроническом генерализованном пародонтите по 2 раза в день).

При формировании плана диспансерного наблюдения больного воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронических инфекционных заболеваний необходим дифференцированный подход к разработке долгосрочной программы лечения и реабилитации с учетом тяжести патологии, неблагоприятного характера течения патологического процесса в пародонте. При этом в обследовании больного целесообразно использовать математическую модель прогноза обострений воспалительных заболеваний пародонта, а в комплексном лечении курсы топической иммуномодуляции линимента циклоферона как наиболее оптимального фармакотерапевтического средства, оптимизирующего терапию воспалительных заболеваний пародонта.

Принципиальных замечаний нет.

В процессе рассмотрения работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Возможно ли экстраполировать полученные в работе результаты, касающиеся изучаемых патогенетических механизмов формирования воспалительных заболеваний пародонта, на пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями иной этиологии?
2. Чем Вы можете объяснить отсутствие различий относительно изучаемых факторов неспецифической резистентности, цитокинового профиля, а также маркеров эндотоксикоза и иммунитета у больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне вирусных и бактериальных инфекций?

Вышеуказанные вопросы не снижают ценности результатов исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и научную работу кафедры стоматологии терапевтической ФГБОУ ВО «Саратовский

ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; кафедры стоматологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; в практику лечебной работы консультативной стоматологической поликлиники клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ и «Центра стоматологического здоровья» (г. Саратов).

Результаты диссертационной работы, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в практическом здравоохранении, а также в учебном процессе послевузовского образования кафедр стоматологического и инфекционного профиля.

### **Заключение**

Диссертационная работа Л.А. Соболевой на тему «Воспалительные заболевания пародонта у больных хронической инфекционной патологией» является глубоким научным исследованием, посвященным актуальной проблеме – определению патогенетических механизмов формирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с хроническими инфекционными заболеваниями, а также оптимизации диагностики и комплексной терапии сочетанной патологии. Результаты данного исследования способствуют повышению эффективности диагностики и лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта на фоне хронической инфекционных заболеваний. Полученные данные имеют большое значение для стоматологии и в клинике инфекционных болезней.

Выдвинутые научные положения, сформулированные выводы и практические рекомендации подтверждены результатами, полученными в ходе диссертационного исследования.

Таким образом, диссертация Л.А. Соболевой на тему «Воспалительные заболевания пародонта у больных с хронической инфекционной патологией» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, которая по актуальности темы, объему исследования, методическому уровню,

теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Соболева Людмила Анатольевна – заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология (медицинские науки).

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой стоматологии  
терапевтической и пародонтологии  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Первый  
Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Л.Ю.Орехова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава РФ  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, 8(8452)-27-33-70, 8(8452)-51-15-32e-mail: info@rosminzdrav.ru



Подпись руки заверяю:	<i>Л.Ю.Орехова</i>
Специалист по кадрам	<i>[Signature]</i>
Е.В.Руденко	
"02"	11 2020 г.