



Рецензія

на кандидатську дисертацію Чирика Олександра Ігоровича «Обґрунтування використання антибактеріальної терапії при лікуванні переломів нижньої щелепи у осіб молодого віку» (спеціальність 14.01.22 - стоматологія)

Актуальність теми пов'язана з тенденцією збільшення кількості постраждалих з переломами нижньої щелепи, яка складає 16,4 % від всіх травм мирного часу, а серед постраждалих превалюють люди у віці до 25 років. Більшість переломів відкриті, в межах зубного ряду. Для профілактики запальних ускладнень до медикаментозної терапії включають антибіотики, але міжнародна спільнота вчених з урахуванням даних 114 країн в 2014 році в Женеві оприлюднила глобальну проблему стійкості мікрофлори до протимікробних препаратів, включаючи антибіотики. Це підтверджує доцільність цієї наукової роботи, яка спрямована на розробку показань терапії без застосування антибіотиків у пацієнтів з переломами нижньої щелепи та низькою ймовірністю розвитку запальних ускладнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною науково-дослідної теми Харківського національного медичного університету МОЗ України «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки» (номер держреєстрації №0113 U002274).

Мета роботи і 5 завдань чітко і логічно сформульовані, цілісно представляють напрямок дослідження.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, рентгенологічні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні, статистичні – всі вони є об'єктивними, інформативними, сучасними, доповнюють один одного.

Наукова новизна дослідження. Дисертант провів моніторинг та порівняльну характеристику ефективності лікування постраждалих на переломи нижньої щелепи, яким до медикаментозної терапії включали антибіотики і яким їх не включали; вивчив мікрофлору порожнини рота у групах хворих з переломами нижньої щелепи; відслідкував динаміку імунного статусу, біохімічних показників; вперше встановив чіткі показання до застосування антибіотикотерапії у хворих молодого віку на переломи нижньої щелепи.

Практичне значення отриманих результатів, їх впровадження у практику. Запропонована обґрунтована схема медикаментозного лікування хворих молодого віку із травматичними переломами нижньої щелепи без застосування антибіотиків з урахуванням загального стану, характеру перелому, часу від моменту травми до госпіталізації.

Результати роботи впроваджені в медичних закладах Херсонської, Вінницької, Полтавської, Івано-Франківської, Тернопільської, Харківської

областей і в навчальний процес медичних університетів Харкова, Вінниці, Івано-Франківська, Тернополя та Української Медичної стоматологічної академії.

Особистий внесок: робота виконана особисто автором. Тема дослідження запропонована науковим керівником, доктором медичних наук, професором Г.П. Рузіним. Спільно з науковим керівником сформульовані мета та задач дослідження, вибрані методи діагностики, лікування та оцінено його ефективність.

Апробація результатів дослідження: основні положення дисертації були викладені та обговорені на достатній кількості вітчизняних та закордонних конференцій. Данні дисертації представлено у 23 наукових працях, 10 з яких надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття - в іноземному виданні, 12 – в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових з'їздів та конференцій.

Дисертаційна робота написана по класичній схемі, має 177 ст. разом із джерелами літератури, яка складає 230 найменувань, з них 128 - кирилицею; 102- латиницею; ілюстрована 29 рис. та 26 таблицями.

Перший розділ (огляд літератури, ст. 15-41) має 3 підрозділи, де автор подав сучасну інтерпретацію етіології, патогенезу і лікування травматичних переломів нижньої щелепи у осіб молодого віку, показав недостатність кількості робіт, присвячених обґрунтуванню недоцільності використання антибіотиків. Автор навів дослідження, в яких проводилось порівняння між групами хворих із застосуванням та без застосування антибіотиків (таб.1.1) і показав, що достовірної різниці в рівні післяопераційних ускладнень 5 авторів із 6 в період з 1975 по 2013 рр. не відмітили, що свідчить про неповність цих досліджень. Водночас, автор відмітив відомості про негативний вплив антибіотикотерапії на стан організму, що «медикаментозне» одужання спричинює викривлення механізмів репарації після травми.

Другий розділ (об'єкти і методи дослідження, ст. 42-61). В першому підрозділі викладена загальна характеристика клінічного матеріалу - 80 хворих з різними медикаментозними схемами лікування з 2011 по 2013 рр. у віці від 18 до 35 р. без ознак запалення в ділянці перелому, які до травми були практично здоровими. Всі пацієнти були довільно поділені на 2 групи: 1-ша група 30 осіб, в схему лікування яким включали антибіотики; 2-га група - 50 осіб, антибіотики не приймали. Більшість хворих поступили перші 3 доби (таб. 2.1). За часом від отримання травми до госпіталізації хворі були розподілені на 3 підгрупи: А) 39 осіб – звернулись перші 3 доби; Б) 28 осіб госпіталізовані у строк від 2 до 4 діб після травми; В) 13 осіб – на 4 день та пізніше. В контрольну групу включено 20 практично здорових осіб (18–25 р.) Усім госпіталізованим проводили рентген обстеження нижньої щелепи в 2-3 проекціях при госпіталізації та при виписці зі стаціонару. Для оцінки інтенсивності і особливостей больового симптому дисертант використав візуально-аналогову шкалу та анкету болю.

В 2 підрозділі приведені методи лікування хворих; 1 група отримувала антибіотик, 2 група не отримувала антибіотик. В обох групах використовували засоби оптимізації репаративного остеогенезу: УВЧ поле, електрофорез хлориду-кальцію, опромінення світлом низькочастотного півпровідникового апарату квантової терапії (Витязь) червоного спектру з довжиною хвилі 650 нм і вихідною потужністю 5 мВт з експозицією 5 хв. на ділянку перелому.

В 3-му підрозділі описані використані сучасні методи лабораторних досліджень: біохімічний, за допомогою якого визначали рівень в слині та

сироватці крові рівень кальцію та неорганічного фосфору; активність лужної фосфатази (маркер функції остеобластів) та кислої фосфатази (маркер діяльністю остеокластів); стан ферментативного ланцюга, антиоксидантної системи за показниками супероксиддесмутази, каталази та активних продуктів тіобарбітурової кислоти; в добовій сечі - рівень екскреції оксипроліну (показник обміну колагену).

Імунний статус оцінювали по фагоцитарній та метаболічній активності нейтрофілів; концентрації інтерферону-гама; кількості лізоциму в ротовій рідині; концентрації секреторного імуноглобуліну А в слині тощо. Для мікробіологічних методів матеріал відбирався зі слизової оболонки ясен в ділянці перелому. Дослідження проводили до початку лікування, через 14 і 30 днів по тому.

В 4 підрозділі описані статистичні методи обробки результатів дослідження.

Розділ 3-й (ст.62-84) присвячений клініко-лабораторному обстеженню хворих при госпіталізації хворих і складається із 6-ти підрозділів.

В 1-му підрозділі автор описав маркери ремоделювання кісткової тканини (кальцій, фосфор, кисла та лужна фосфатаза, гідроксипролін) і дійшов висновку, що у першу добу після травми відбувається зростання активності остеокластів, а остеобласти активізуються з 2 доби після травми.

В 2-му підрозділі інформація про перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему ротової рідини. Так, у пацієнтів які поступили до стаціонару у перші 2 доби після травми показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної активності майже не відрізнялись від аналогічних показників контрольної групи, тоді як група Б та В ці показники змінювались – це свідчить про важливу роль перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної активності в розвитку запального процесу при пошкодженні нижньої щелепи.

Підрозділ 3 присвячений вивченню показників фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету. Дисертантом встановлено, що у хворих групи А, порівняно з контролем відмічено тенденцію до зниження показників фагоцитарної ланки, тоді як у хворих групи Б, В вони знижувались в прямій залежності від строків госпіталізації.

В 4 підрозділі описані показники системи цитокінів (IL –1 бета; IL-10, інтерферон-гама) в сироватці крові та слині, які свідчать про прямо пропорційну залежність між строками отримання травми і початком лікування. Збільшення вмісту IL–1 бета вказує на наростання запальних проявів; протизапальний цитокін IL-10 регулює специфічні імунні реакції та обмежує розвиток запалення. Зростання його рівня є фізіологічною умовою попередження запальних ускладнень. Підвищення інтерферону в ротовій порожнині може сприяти елімінації збудників та перешкоджати розвитку хронічної інфекції.

5 підрозділ має інформацію про стан компонентів місцевого імунітету ротової рідини - секреторного імуноглобуліну А та лізоциму. Кореляційний аналіз показав зворотню залежність між часом надходження пацієнтів після травми до клініки та показниками місцевого імунітету в слині травмованих, що сприяє плануванню лікування та коректуванню призначеної терапії.

6 підрозділ знайомить з видовим складом мікробів порожнини рота в ділянці перелому та їх чутливістю до антибіотиків. Показано, що мікрофлора порожнини рота при переломах змінюється у бік зменшення симбіотичних

бактерій та інтенсивного заселення мікробами, які часто є причиною гнійно – запальних ускладнень.

Вивчена чутливість до антибіотиків та антисептиків цих бактерій (декаметоксин, хлоргексидин, гексетидин-хлорбутанол). Жоден з 14 вивчених автором антибіотиків не мав 100% активності проти вилучених грам-негативних бактерій, і тільки цефтріаксон мав ефективність 58,9 %. Грам-позитивні бактерії (гнієрідні коки) виявились більш чутливі до етіотропних засобів. Так, захищені пеніциліни (цефалоспорины I-III поколінь, лінкозаміни та амікоцин) подавляли їх життєдіяльність у 73,2 – 100,0 % випадків.

Відсоток чутливих та помірно стійких штамів до декаметоксину склав 91,1%; до хлоргексидину - 76,8 %; до гекситидин–хлорбутанолу 57,1% серед грам негативних ізолятів. У грампозитивної флори резистентних популяцій до вказаних антисептичних препаратів не виявлено. Тому, щоб ефективно впливати на мікрофлору, яка ускладнює перебіг посттравматичного періоду, потрібно застосовувати антибіотики тільки широкого спектру дії чи комбінацію з 2-3х протимікробних засобів, що збільшує ризик виникнення побічних ефектів. Але ці засоби *in vitro* показали ефективність стосовно штамів бактерій, стійких до антибіотиків системної дії.

Висновки по 3 розділу важливі: майже всі клініко-лабораторні показники у хворих, які звернулись за кваліфікованою допомогою в перші 2 доби після травми, були на рівні показників контрольної групи; в більш пізні строки відмічено поступове пригнічення певних ланок реактивності організму; дослідження показників ротової рідини достатньо інформативні і можуть використовуватися, як прогностичні.

4 розділ (ст. 85-104) відображає результати лікування хворих за загально прийнятою методикою (1клінічна група). В 1 підрозділі дана характеристика 30 хворих: з них в 1-ші 2 доби надійшло в стаціонар 46,7 %, від 2 до 4 діб - 33,3 %, після 4-х діб - 20,0%. Детально описана клінічна картина місцевого статусу, схема комбінованого лікування, строки розсмоктування інфільтрату (4,5 +- 0,9 доби), зникнення болю (3,7 +- 0,8 доби), кількісна характеристика больового симптому, самооцінка болю.

2 підрозділ присвячений біохімічним дослідженням до та після лікування, стану маркерів ремоделювання кісткової тканини; перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи ротової порожнини. Так, до початку лікування у хворих достовірно збільшувався рівень кальцію, кислої фосфатази, гідроксипроліну та відмічена тенденція до підвищення рівня лужної фосфатази, зниження фосфору.

Після лікування (30 доба) всі вище зазначені показники виходили за рівень показників контрольної групи. Враховуючи отримані дані щодо співвідношення кальцію і фосфору в ротовій рідині, після антибіотикотерапії виникали недостатньо сприятливі умови для відновлення кісткової тканини. Встановлена висока активність кислої фосфатази після лікування свідчить про можливість розвитку запалення.

Вивчивши показники перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи ротової порожнини (активні продукти тіобарбітурової кислоти, каталази та супероксиддисмутази) автор дійшов висновку, що застосування антибіотиків викликає надмірне утворення продуктів окиснення ліпідів, що негативно впливає на певні ланки гомеостазу. Тому вивчення відхилень цієї ланки патогенезу сприятиме прогнозуванню перебігу захворювання та оптимізації антибіотикотерапії.

В 3 підрозділі описані стан фагоцитарної ланки неспецифічного імунітету, цитокіновий профіль, стан місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів до та після лікування.

Так, дані фагоцитарного індексу, показників фагоцитозу, активність спонтанного і індукованого нітросинього тетразолієвого тестів засвідчили пригнічення протимікробними засобами фагоцитарної ланки імунітету. Вивчивши в сироватці та слині цитокіни (Інтерлейкін 1-бета, Інтерлейкін 10, Інтерферон гама) автор показав, що у осіб, які отримували антибіотики, відбувалося зниження імунореактивності, що підтверджує імунодепресантну дію таких препаратів.

Суттєве зниження вмісту секреторного імуноглобуліну А та лізоциму свідчить про недостатню бактерицидну спроможність слини та може призвести до розвитку запального процесу.

В 4 підрозділі подані мікробіологічні дослідження до лікування та через 14 днів після госпіталізації. Досліджено 23 види мікроорганізмів. Застосування антибіотиків зменшило кількість неферментуючих грамнегативних та гнієрідних бактерій до нульових показників, показана відсутність зростання частоти висіяних грамнегативних анаеробів у госпіталізованих у пізні строки - щільність заселення ними слизової оболонки порожнини рота була невисокою.

До негативних наслідків застосування антибіотиків автор відніс пригнічення симбіотичної мікрофлори (альфа-гемолітичний стрептокок), що може призвести до послаблення захисного бар'єру в зоні травми і в ротовій порожнині. Під впливом антибіотиків відбулось зростання більше ніж у 2 рази кількості ентерококів, відмічено включення в біоцинози дріжджоподібних грибів. Високі показники наявності цих мікробів і обмежений арсенал протигрибкових препаратів змушує віднести такі зміни до факторів високого ризику розвитку ускладнень.

Показано, що декаметоксин при місцевому застосуванні впливає на життєздатність дріжджоподібних грибів роду *Candida*; а найнижча протигрибкова активність відмічена у хлоргексидину.

В 5 розділі (ст. 105-126) представлені результати лікування хворих за запропонованою методикою (2 клінічна група). Цей розділ побудований за схемою 4 розділу, тому є сенс порівняти дані цих двох розділів.

1 підрозділ. Клінічні характеристики повністю співставимі. Термін розсмоктування інфільтрату $4,3 \pm 0,6$ та $4,5 \pm 0,9$ діб; термін зникнення болю $3,4 \pm 0,5$ та $3,7 \pm 0,8$ діб. Рівень самооцінки болю через 30 днів знизився до $1,4 \pm 0,1$ та $1,5 \pm 0,1$. Загальна кількість слів за шкалою Мелзака через 7 днів після репозиції уламків знижувався до $15,4 \pm 0,7$ та $16,9 \pm 0,9$; через 30 днів - до $9,7 \pm 0,8$ та $10,2 \pm 0,9$.

2 підрозділ: на 30 добу кальцій в крові склав $0,91 \pm 0,21$ та $0,85 \pm 0,23$; лужна фосфатаза - 802 ± 139 та 811 ± 139 ; співвідношення кальцій : фосфор - 1,63 та 1,57. Висока активність кислої фосфатази відмічена у 31% пацієнтів (2 група) та у 53 % (1 група).

Середні показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи: активні продукти тіобарбіталової кислоти склали $5,11 \pm 0,33$ та $6,92 \pm 0,38$; каталаза - $3,73 \pm 0,16$ та $3,32 \pm 0,18$; супероксиддисмутаза $3,59 \pm 0,21$ та $3,2 \pm 0,17$.

3 підрозділ: показники фагоцитозу були $63,22 \pm 0,75$ та $48,57 \pm 0,82$; активність спонтанного нітросинього тетразолієвого тесту $sg21,7 \pm 0,52$ та $14,0 \pm 0,58$; активність індукованого цього тесту $48,16 \pm 0,89$ та $22,33 \pm 0,6$.

На ст. 91 в тексті відсутня характеристика фагоцитарної активності після лікування, тому порівняння цього показника між групами ми зробили по рис. 4.5 та за текстом (ст. 113) і рис. 5.6: фагоцитарна активність після лікування в групах порівняння була 67 та 55%, що свідчить про пригнічення антибіотиками фагоцитарної активності.

В 2-й групі на 30 добу рівень всіх цитокінів порівняно з даними 1-ї групи в сироватці та слині був значно більший. Так, інтерлейкін 1-бета в сироватці $3,5 \pm 0,12$ та $0,89 \pm 0,1$, в слині $3,03 \pm 0,11$ та $0,63 \pm 0,11$. Це свідчить про те, що антибіотики пригнічують неспецифічну резистентність організму. В слині рівні досліджених цитокінів при надходженні пацієнтів в клініку в обох групах були досить високими. При чому показник інтерферон-гама був самим високим, що свідчить про достатній рівень місцевого імунітету та високу здатність організму до протиінфекційного захисту.

Бажано було б дати таку ж саму діаграму (рис.5.7) цитокінового профілю і в четвертому розділі для зорового порівняння.

Показники місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів II на 30 добу лікування були значно більші, ніж в 1-й групі. Так, вміст секреторного глобуліну А був $136,12 \pm 1,56$ та $97,53 \pm 0,94$; лізоциму - $47,62 \pm 0,95$ та $28,93 \pm 0,83$, що також підтверджує пригнічуючу дію антибіотиків на місцевий імунітет.

Треба відмітити, що в 4 розділі бажано було б ілюструвати зміну показників місцевого імунітету слини діаграмою, аналогічній на рис. 5.8.

Мікробіологічні дослідження показали, що етіотропна терапія без застосування антибіотиків не так активно впливала, як у 1-й групі, на представників грам+ гнісридних бактерій. Так, персистенція бета- гемолітичних стрептококів відмічена у 8% випадках. Частота виділення альфа- гемолітичних стрептококів та нейсерій залишалась незмінною і становила 84% та 76% відповідно, тоді як щільність колонізації біотопу вказаними бактеріями зменшилась у 100-1000 разів.

Позитивним результатом є те, що в 2-й групі частота вилучення грам- анаеробних мікробів знизилась з 32 до 4%, а дріжджеподібні гриби були виявлені лише у 1 хворого.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження (ст. 127-141). В розділі стисло представлені основні данні щодо проведеного дослідження, підкреслено ризик виникнення вторинного імунодефіциту внаслідок антибіотикотерапії при лікуванні відкритих переломів щелеп, що є дуже важливим для медицини взагалі. Автор рекомендує для диференційованого призначення схеми медикаментозного лікування визначати стан місцевого імунітету, запропонована автором методика лікування менш негативно впливає на ендогенну мікрофлору порожнини рота, не порушує симбіотичну мікрофлору, не призводить до селекційного збільшення, а навіть зменшує у біоценозі кількість дріжджеподібних грибів та ентерококів.

Висновки та практичні рекомендації (ст. 142-144) сформульовані логічно, відповідно до проведеного дослідження.

Зауваження по роботі досить типові - є неточні вислови і різні терміни одного й того ж, деякі граматичні помилки, інколи – повтори тексту. У людини є лицевий череп, а не скелет, в списку літератури немає джерела С.С.Тигерштедта (посилання на ст. 16), назви таблиць не завжди точні, в підписах до деяких рисунків не вказані групи хворих, в списку скорочень відсутні абривіатури ФЕК, СФ, означення отриманих показників тощо.

В якості ілюстрації детально описана одна історія хвороби, а в попередньому реченні історії хвороби вказані в множині (так само, як і 4 розділі). Вказаний в тексті рис. 4.7 (ст. 123) не відповідає рис. 5.9 та 5.10, де приведені рентгенограми нижньої щелепи хворого. В приведених історіях хвороби потрібно писати не «кут з лівого боку», а лівий кут, не інфраорбітальна ділянка «з правого боку», а права інфраорбітальна ділянка, не кут «ліворуч», а лівий кут.

Але, зауваження не суттєві і не впливають на розуміння тексту і на оцінку дисертаційної роботи.

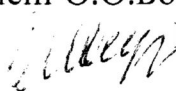
На підставі аналізу отриманих результатів дисертант зробив висновки, які відповідають поставленим задачам, і вирішив науково-практичне завдання - підвищення ефективності лікування хворих із відкритими переломами нижньої щелепи, розробивши показання до застосування антибіотиків у пацієнтів молодого віку без соматичної патології, госпіталізованих у 1-2 добу після травми. Робота має практичний вихід.

В плані наукової дискусії необхідно отримати відповіді на запитання.

- 1) Якою була ваша лікувальна тактика до зубів у щілині переломів, чи впливали вони на загоєння перелому та розвиток ускладнень, на призначення антибіотикотерапії.
- 2) Як Ви вважаєте, чи правомочним є діагноз «нагноєння кісткової рани» та «травматичний остеомієліт», чим вони відрізняються, за Вашими даними.
- 3) На які фази репаративного остеогенезу нижньої щелепи негативно впливає антибіотикотерапія, і скільки вона має тривати.

Висновок. По науковому рівню, об'єму досліджень, отриманих наукових результатах, практичній цінності робота Чирика Олександра Ігоровича «Обґрунтування використання антибактеріальної терапії при лікуванні переломів нижньої щелепи у осіб молодого віку», виконана під науковим керівництвом проф. Г.П. Рузіна, повністю відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент,

Зав. кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, член-кор. НАМН
України, президент УАЧЩЛХ, професор  В.О.Маланчук
20.11.2015р.

