

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора Иванова Сергея Юрьевича на диссертацию Бажутовой Ирины Владимировны на тему: «Оптимизация персонифицированной клинкомикробиологической подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.11. Микробиология

Актуальность выполненного исследования

Диссертация Бажутовой И.В. посвящена решению **научной проблемы** по

оптимизации подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации. Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью пародонтита, его рефрактерностью к лечению; разнообразным клиническим течением, что обуславливает сложность терапевтических подходов; наличием обширных воспалительных изменений в пародонте и окружающих костных структурах, основным осложнением которых является подвижность, утрата зубов и деформация зубных рядов. Изменение окклюзионных взаимоотношений приводит к нарушению жевательной функции, артикуляции, эстетическим проблемам и дезадаптации пациента в социальном плане. Особенность деструктивных процессов в результате длительно текущего хронического пародонтита обуславливает сложность полноценного восстановления жевательной функции методом дентальной имплантации, так как атрофия костных структур нередко не позволяет установить имплантаты без различных регенеративных хирургических вмешательств. Поэтому мероприятия по купированию воспалительного процесса при хроническом пародонтите, способные вызвать его ремиссию, а также полноценная реабилитация этих



пациентов является важной нерешенной проблемой современной стоматологии.

Микробиологический аспект работы представляет особый интерес и освещает новый взгляд на возбудителей пародонтита и периимплантита. В настоящее время хирургами различных специальностей во всем мире отмечается резкое ухудшение результатов лечения пациентов с гнойно-воспалительными процессами. Главной причиной выступает антибиотикорезистентность возбудителей инфекции, способствующая увеличению числа заболеваний и послеоперационных осложнений, тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению. ВОЗ определила антибиотикорезистентность одной из глобальных проблем XXI века, требующих незамедлительного решения. Развитие полирезистентных штаммов возбудителей инфекций связано прежде всего с нерациональным использованием антибиотиков и антисептиков, поэтому разработка персонализированного подхода к подбору антимикробной химиотерапии заболеваний является очень актуальной.

Высокой остается и частота воспалительных осложнений дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом. По многочисленным данным литературных источников частота возникновения периимплантита при наличии пародонтита в анамнезе возрастает в несколько раз в течение первых 5 лет. Вопрос тактики при наличии воспаления вокруг остеоинтегрированного имплантата неоднозначен, удаление его сопровождается потерей окружающих тканей, повторная имплантация не всегда возможна и в основном сопровождается хирургическими мероприятиями, направленными на восстановление утраченных костных структур, что приносит дополнительный дискомфорт пациенту. Учитывая вышесказанное, и с учетом настоящих социально-экономических реалий вопрос прогнозирования положительного исхода дентальной имплантации является очень актуальной проблемой, и научно-обоснованные попытки определить риски возможных осложнений дентальной имплантации являются важными и заслуживающими внимания исследованиями.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна представленной диссертационной работы подтверждается 5 патентами Российской Федерации на изобретение и 6 оригинальными программами для ЭВМ. Полученные результаты исследования представлены на международных и российских конференциях.

Достоверность результатов проведенной научной работы определяется достаточным объемом исследования, статистически обоснованном количестве наблюдений, структурном подходе к планированию и выполнению работы с разработкой собственной концепции, положительными исходами терапевтического лечения в группах на этапе подготовки пациентов к дентальной имплантации, данными статистической обработки с использованием доказательной медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Представленные выводы, основные положения и практические рекомендации обоснованы, соответствуют поставленным задачам и полностью вытекают из полученных результатов.

По теме диссертационной работы опубликовано 35 печатных работ, в том числе 17 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, в том числе 14 работ категории К1-К2 и журналах, включенных в международные базы данных.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.

В результате проведенного исследования предложен алгоритм комплексной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации, который поможет улучшить качество предшествующих мероприятий и повысить успех и долговременность ортопедического лечения с опорой на дентальные имплантаты у данной категории пациентов. Предложены оригинальные методы

прогнозирования, представляющие собой прогностические модели, определяющие вероятность возникновения периимплантита по результатам клинического и микробиологического обследования пациента, так называемые калькуляторы: «Калькулятор риска развития периимплантита у пациента с хроническим пародонтитом в зависимости от клинической картины и микробиоты»; «Калькулятор риска развития периимплантита в зависимости от микробиоты»; «Калькулятор риска развития периимплантита в зависимости от комбинации симптомов», использование которых поможет практическому врачу своевременно выявить и устранить факторы риска и определить векторы и график дальнейшего поддерживающего лечения. Варианты предложенных моделей позволят использовать их во всех стоматологических учреждениях, например, «Калькулятор риска развития периимплантита в зависимости от комбинации симптомов», может быть использован даже в небольших клиниках и частных стоматологических кабинетах. В тоже время при возможности проведения микробиологического исследования прогнозирование дентальной имплантации проводится с учетом данных микробиоты полости рта. Использование предложенных прогностических моделей и своевременное проведение необходимых лечебных мероприятий позволит снизить количество осложнений дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом.

Предложенные методы Рамановской спектроскопии могут играть важное значение для неинвазивной диагностики пародонтита. Проведенное исследование и полученные результаты являются предпосылкой для создания портативного аппарата экспресс – диагностики состояния тканей зуба. Предложенные методы анализа свойств микробиоты в случаях рефрактерности лечения традиционными схемами могут использоваться уже сейчас при доступности оборудования.

Проведенная оценка эффективности терапии с использованием персонализированного подхода поможет уменьшить вероятность возникновения антибиотикорезистентности участвующих микроорганизмов за счет направленного действия препаратов, сохранить биологическое

разнообразии микробиоты полости рта, что подразумевает снижение воспалительных осложнений в послеоперационном периоде и, соответственно, расширяет возможности ортопедического лечения пациентов с хроническим пародонтитом. С учетом того что хирургическое лечение во многих случаях проводится в несколько этапов и сопровождается обширными восстановительными мероприятиями, которые нередко предполагают многократное назначение антибиотиков, персонализированный направленный подбор антимикробной химиотерапии позволит сделать это более корректно, улучшить переносимость препаратов пациентом, и максимально уменьшить вероятность возникновения лекарственной устойчивости микроорганизмов. В комплексе с выявлением, прогнозированием и устранением индивидуальных рисков периимплантита уже на подготовительном этапе, разработанный подход позволит значительно увеличить эффективность и снизить количество осложнений дентальной имплантации, сделать возможным применение ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов у большего количества пациентов с хроническим пародонтитом и, соответственно, улучшить качество их жизни.

Полученные автором данные диссертационного исследования могут быть использованы в программах научно-образовательного процесса кафедр хирургической, ортопедической, терапевтической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и медицинской микробиологии и иммунологии, в лечебных учреждениях стоматологического профиля и клинико-диагностических лабораториях.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 380 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы содержит

360 источников, из них 128 отечественных и 232 зарубежных. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 106 рисунками.

Во введении убедительно доказывается актуальность выбранной темы. Цель и задачи сформулированы корректно и логично. Обзор литературы подробно освящает существующие взгляды на сегодняшний день и формирует объективное представление о состоянии проблемы и теме диссертационного исследования. Литература глубоко проработана, актуальна и представлена современными источниками.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, детально описана характеристика пациентов с хроническим пародонтитом, распределенных на группы; охарактеризованы критерии включения/невключения; представлен дизайн исследования; подробно описано клиническое обследование, микробиологическое исследование; определение количественных показателей симбиотических микробных сообществ; представлена и обоснована методика лечения пациентов исследуемых групп, тщательно описаны общие принципы подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации. Основательно и полно описаны методы и принципы построения прогностических моделей на основе моделей машинного обучения; клинико-экспериментальное исследование, методы статистической обработки.

В третьей главе представлены результаты клинической части диссертационной работы: подробно описаны клинико-микробиологические особенности хронического пародонтита, биологическое разнообразие микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом при подготовке к дентальной имплантации, проанализированы особенности взаимосвязи клинических признаков с выделением отдельных представителей микробиоты пародонтальных карманов.

Приведена динамика клинических проявлений хронического пародонтита и изменения состава микробиоты пародонтальных карманов у пациентов исследуемых групп после проведения антимикробной терапии; представлены

клинические примеры. Полученные результаты по оценке эффективности лечения пациентов, основанные на принципах доказательной медицины, позволяют говорить о положительном результате лечения исследуемых пациентов с применением предложенных методов. Важное значение для практической стоматологии имеют полученные данные о менее агрессивном воздействии на биологическое разнообразие пародонтального кармана комбинированной терапии кларитромицином и метронидазолом, в отличие от классической терапии амоксициллином и метронидазолом, и монотерапии метронидазола с хлоргексидином. Преобладание стрептококков, которые являются одним из основных возбудителей периимплантита, в микробиоте пациентов после указанной монотерапии при лечении хронического пародонтита может значительно ухудшить состояние тканей вокруг дентальных имплантатов, что закономерно объясняется отсутствием эффективности действия метронидазола на стрептококки. Полученные результаты заставляют задуматься, возможно провести дополнительные исследования и по итогам пересмотреть традиционные подходы к антимикробной химиотерапии у пациентов с хроническим пародонтитом как при подготовке к дентальной имплантации и к другим хирургическим вмешательствам, так и при выборе методов противовоспалительной терапии хронического пародонтита при наличии у пациентов дентальных имплантатов.

В четвертой главе представлены прогностические модели риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом, разработанные на основании результатов комплексной оценки клинических признаков, бактериального состава полости рта, взаимосвязи вариативности клинических признаков пародонтита и микробиоты с использованием методов машинного обучения.

Отработка моделей проводилась на пациентах, которым ранее уже были установлены дентальные имплантаты, после чего методика применялась к общей выборке. Предложены способы прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и наличием

имплантатов на основании клинической картины, микробиоты, комплексной оценки сочетания клинических признаков и видового состава микроорганизмов.

Наибольшее значение для прогнозирования вероятности развития периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом имеет комбинация клинических признаков и выделенных микроорганизмов, что актуализирует развитие междисциплинарных подходов для увеличения точности прогнозирования рисков дентальной имплантации у данных пациентов.

При определении значимых предикторов периимплантита у пациентов с хроническим пародонтитом и ранее установленными имплантатами клиническими признаками, оказывающими наибольшее влияние при прогнозировании периимплантита, оказались: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; аномалии прикрепления мягких тканей; гиперемия, отек, цианоз десны. Из микроорганизмов: *Veillonella atypica*, *Rothia dentocariosa*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus anginosus*, *Tannerella forsythia*.

Наиболее важными с точки зрения прогнозирования риска развития периимплантита комбинациями симптомов и микроорганизмов оказались комбинации гиперестезии дентина обнаженных шеек и корней зубов с бактериями: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus anginosus*, *Rothia mucilaginosa*, *Porphyromonas gingivalis*, *Neisseria macacae*.

В общей выборке, куда были включены в том числе пациенты без дентальных имплантатов при определении предикторов периимплантита среди клинических признаков наибольшую значимость показали: гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов; экссудат; мукозит; неприятный запах изо рта. Среди бактериальных факторов наиболее важными оказались: *Actinomyces oris*, *Rothia mucilaginosa*, *Tannerella forsythia*, *Rothia dentocariosa*. Среди комбинаций симптомов и бактерий наиболее важными оказались гиперестезия дентина обнаженных шеек и корней зубов и выделение *Rothia mucilaginosa*, Экссудат и выделение *Streptococcus mitis*, смещение и патологическая миграция зубов, и выделение *Actinomyces odontolyticus*, смещение и выделение *Rothia dentocariosa*.

Полученные результаты помогут практическим врачам при планировании дентальной имплантации у пациентов с хроническим пародонтитом своевременно выявлять и устранять факторы риска как среди клинических признаков пациента, так и путем коррекции микробиоты.

В пятой главе подробно описаны варианты использования Рамановской спектроскопии в качестве дополнительного метода оценки состояния тканей зуба при хроническом пародонтите и в качестве дополнительного метода оценки свойств микроорганизмов.

В заключении дана краткая характеристика исследования, на основании которой автор формулирует выводы и предлагает практические рекомендации, которые соответствуют основному содержанию диссертации. Результаты проведенного исследования стали основой для разработки нового персонализированного клинико-микробиологического подхода и алгоритма комплексной подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации, подробно представленным в заключении.

Проведенное исследование имеет перспективы дальнейшей разработки как в части алгоритмов и новых программных продуктов для прогнозирования риска развития периимплантита у пациентов с другой стоматологической патологией, так и в области выявления закономерностей участия отдельных видов микроорганизмов в развитии клинической картины острого и хронического пародонтита и поиска новых пародонтопатогенов с последующим определением их роли в развитии периимплантита.

Данные, полученные в результате диссертации, внедрены в учебно-образовательный процесс в виде раздела учебника «Терапевтическая стоматология», на кафедре стоматологии ИПО, кафедре медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара). В научно-исследовательскую работу и учебный процесс кафедры «Стоматология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, работу Стоматологической клиники Факультета стоматологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Минобрнауки России. В лечебно-профилактическую деятельность врачей-стоматологов Автономного учреждения здравоохранения Республиканская стоматологическая поликлиника (г. Уфа); работу ГАУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская стоматологическая поликлиника» (г. Саранск); ГАУЗ Пензенской области «Пензенская стоматологическая поликлиника» (г. Пенза); ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская стоматологическая поликлиника №3» (г. Тольятти), ООО «Центр восстановительной стоматологии» (г. Самара), в работу клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (г. Самара).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, отражает основное содержание диссертации, содержит необходимые разделы научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список, опубликованных автором публикаций и патентов. Диссертационная работа соответствует шифрам по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.11. Микробиология.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бажутовой Ирины Владимировны на тему: «Оптимизация персонифицированной клинико-микробиологической подготовки пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.7. Стоматология, 1.5.11. Микробиология, является завершенной научно-квалификационной работой. Проведенное исследование содержит решение важной научной проблемы по оптимизации персонифицированной клинико-микробиологической подготовке пациентов с хроническим пародонтитом к дентальной имплантации.

