**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.099.01**

на базе ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России

по диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от «\_25\_\_»\_\_\_мая\_\_\_\_ 2021 г. \_№4\_\_\_\_ о присуждении Эбзееву Азнауру Казимовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей у пациентов с онкопатологией» по специальности 14.01.14 – стоматология.

**Актуальность темы диссертационной работы**

Бисфосфонаты – антирезобтивные препараты – прочно вошли в практику лечения онкологических пациентов с выявленными метастазами в костную ткань. Назначение бисфосфонатов направлено на улучшение качества жизни онкобольных, поскольку снижает болевой синдром, гиперкальциемию и является эффективной профилактикой патологических переломов. Однако появление большого количества сведений об остеонекрозе челюстей, как о побочном эффекте использования данных лекарственных средств, привлекает внимание ученых и клиницистов во многих странах.

По данным AAOMS (Американской ассоциации хирургов-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов), бисфосфонатный остеонекроз челюстей (БОНЧ) – осложнение антирезорбтивной терапии, характеризующееся омертвением и оголением участка кости, которое сохраняется более 8 недель, с последующим прогрессированием процесса, при условии отсутствия лучевой терапии на область головы в анамнезе. Распространенность БОНЧ среди онкобольных, получающих бисфосфонаты, остается высокой (около 10%) и имеет тенденцию к увеличению.

 На сегодняшний день не разработано единой теории патогенеза и схемы лечения бисфосфонатных остеонекрозов челюстей. Весьма слабой остается информированность врачей о заболевании, не регламентирован коллегиальный подход к ведению данной группы больных.

Процент излечения при БОНЧ невысок и прямо пропорционален стадии заболевания. Процесс остеонекроза отягощает хронический болевой синдром у онкологических больных, а повторные курсы антибактериальной терапии обусловливают дополнительную иммуносупрессию, резистентность микрофлоры и, как следствие, – хронизацию воспалительного процесса околочелюстных тканей. Исходя из всего вышеизложенного, необходимость разработки новых методов профилактики, диагностики и лечения данного заболевания является актуальной проблемой современной медицины.

Конец XX века ознаменовался открытием свойств монооксида азота (NO) – сигнальной, биологически активной молекулы, обладающей целым спектром физиологических эффектов. В нашей стране в 1997г. совместными усилиями исследователей ММА им. И.М. Сеченова, МГТУ им. Н.Э. Баумана и МНИОИ им. П.А. Герцена был сконструирован аппарат «Плазон», способный генерировать монооксид азота.

В настоящее время аппарат «Плазон» применяется в самых различных сферах медицины, в том числе – в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, для лечения широкого спектра заболеваний, в особенности – при воспалительных, дистрофических, склеротических процессах. Монооксид азота неоднократно применялся у онкологических больных для улучшения заживления послеоперационных ран и лечения кожных осложнений лучевой терапии. Использование аппарата «Плазон» у онкопациентов стало возможным ввиду того, что было экспериментально доказано – монооксид азота стимулирует клеточный иммунитет – защиту от бактериальной и злокачественной инвазии, вследствие чего очевидна перспективность научных исследований об использовании экзогенной NO-терапии у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей.

**Научная новизна**

 Впервые получены данные о преобладании бисфосфонатного остеонекроза среди других остеонекрозов челюстных костей, рост распространенности БОНЧ среди гнойно-воспалительных заболеваний околочелюстных тканей по данным краевого стационара челюстно-лицевой хирургии г. Ставрополя в период с 2015 по 2019 годы. Впервые в комплексном лечении пациентов с БОНЧ использован экзогенный монооксид азота, синтезированный с помощью аппарата «Плазон» (NO-терапия). Впервые изучено влияние экзогенной NO-терапии на особенности клинической картины БОНЧ с применением комплекса современных методов диагностики, включающего в себя определение уровня качества жизни и стоматологического здоровья с использованием опросника OHIP-14-RU, определение основных иммунологических показателей и маркеров костного ремоделирования, микробиологическое исследование по методике MALDI-TOF, рентгенологическое исследование в динамике, патоморфологическое исследование образцов костной ткани. Впервые доказано положительное влияние NO-терапии на течение заболевания, доказана роль экзогенного монооксида азота в оптимизации результатов комплексного лечения БОНЧ. Разработаны рекомендации по использованию экзогенной NO-терапии в комплексном лечении пациентов с БОНЧ.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- предложен патогенетически обоснованный метод комплексного лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей с использование экзогенной терапии монооксидом азота;

- с помощью внедрения NO-терапии оптимизированы результаты лечения онкологических пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей и приемом бисфосфонатов в анамнезе;

- доказано преобладающее число бисфосфонатного остеонекроза среди других остеонекрозов челюстей на основании проанализированных данных на территории Ставропольского края за 2015-2019гг;

- введены новые данные относительно оценки качества жизни больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей, ее взаимосвязь с диагностической и лечебной тактикой;

- изучена клиническая картина бисфосфонатных остеонекрозов челюстей в различные периоды и стадии заболевания с учетом современных методов диагностики.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования;

- доказано положительное влияние экзогенной NO-терапии на комплекс исследованных показателей: биохимических, иммунологических, микробиологических, рентгенологических, патоморфологических;

- доказана положительное влияние терапии экзогенным монооксидом азота на качество жизни пациентов с БОНЧ;

- доказана роль экзогенной NO-терапии в оптимизации результатов комплексного лечения пациентов с БОНЧ.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- успешное внедрение результатов исследования позволило применить обоснованную тактику лечения пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей;

- использование экзогенного монооксида азота, синтезированного с помощью аппарата «Плазон», возможно в амбулаторных условиях;

- результаты проведенных исследований внедрены в лечебную работу отделений челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя и РГБ ЛПУ "Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница", врачей хирургических отделений ГАУЗ СК «Городская стоматологическая поликлиника №1» г. Ставрополя и OOO «Квинтесс-ККСП» г. Ставрополя;

- определены практические рекомендации по использованию разработанной методики NO-терапии в клинической практике врача-стоматолога;

- создана система практических рекомендаций, разработки внедрены в педагогически процесс кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ, кафедры терапевтической стоматологии СтГМУ.

 Представлены рекомендации по эффективному использованию методики экзогенной NO-терапии в комплексном лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей у онкопациентов.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила** научную постановку задач исследования, адекватный подбор материала для исследования и достаточное число наблюдений (53 пациента с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей и онкопатологией в анамнезе).

В исследовании использовались современные методики, позволяющие получить достоверную информацию о результатах обследования и лечения пациентов с бисфосфонатными остеонекрозами челюстей.

 Для выполнения задач исследования отобраны 2 группы пациентов, обратившихся в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя. Основная группа включала 26 человек (9 мужчин (34,61%) и 17 женщин (65,39%), средний возраст 64,35±1,95 лет), которым была проведена терапия экзогенным монооксидом азота. Группа сравнения состояла из 27 человек (9 мужчин (33,33%) и 18 женщин (66,67%), средний возраст 64,88±1,94 лет), пациенты получали традиционное лечение (санация 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата). Обследование пациентов проводилось до начала лечения и через 14 дней после проведенного курса лечения монооксидом азота или санации 0,05% р-ром хлоргексидина биглюконата.

Методы исследования: 1) клинический (осмотр челюстно-лицевого хирурга, интерпретация общеклинических лабораторных показателей пациента); 2) рентгенологический - при первичном обращении и через 1-2 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев (ортопантомография - ОПТГ, при планируемом оперативном лечении – конусно-лучевая компьютерная томография - КЛКТ, мультиспиральная компьютерная томография - МСКТ); 3) оценка качества жизни (специализированный стоматологический опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья» (Oral Health Impact Profile) OHIP-14-RU); 4) микробиологический (масс-спектрометрический метод MALDI-TOF microflex с системой идентификации микроорганизмов Biotyper, Bruker Daltonics, США); 5) иммунологический - активность фагоцитоза гранулоцитов (АФГ) и моноцитов (АФМ) как показатели клеточного звена, уровень основных иммуноглобулинов A, M, G – для оценки гуморального иммунитета.

Эффективность терапии экзогенным монооксидом азота оценивалась по динамике иммунологических, микробиологических показателей, уровней маркеров костного метаболизма, изменения показателей опросника качества жизни у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Также проведен анализ рентгенологических изменений у пациентов обеих групп. У пациентов, получавших хирургическое лечение, проводилось патоморфологическое исследования полученных образцов кости. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась в соответствии с принципами доказательной медицины. Для сравнения показателей использовались: U-критерий Манна-Уитни, Т-критерий Вилкоксона, Н-критерий Краскела-Уоллиса, критерий Пирсона (χ2), точный критерий Фишера (F), тест Мак-Немара с поправкой Йейтса. Во всех случаях различия считались достоверными при уровне статистической значимости p<0,05. Программное обеспечение: Microsoft ® Office ® Excel ® 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), IBM® SPSS® Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Диссертационная работа и опубликованные по теме диссертации материалы не содержат недостоверных данных. Текст диссертации и автореферата диссертации, представленные в сети «Интернет», полностью соответствуют оригинальному тексту рукописей.

**Практическая значимость**

 Полученные данные о распространенности бисфосфонатного остеонекроза челюстей указывают на постоянное место заболевания в структуре челюстно-лицевой патологии, что обусловливает актуальность и практическую значимость проведенной работы. Выводы и практические рекомендации настоящего диссертационного исследования могут быть использованы для обучения врачей челюстно-лицевых хирургов, врачей стоматологов-хирургов методам обследования и лечения данной группы больных. Внедрение в комплексное лечение пациентов с БОНЧ терапии экзогенным монооксидом азота позволит повысить количество положительных клинических исходов для данной группы больных, а также сократить сроки их предоперационной подготовки.

**Внедрение в практику**

Результаты научных исследований по теме диссертации, практические рекомендации внедрены в работу отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя, хирургического отделения ГАУЗ СК «Городская стоматологическая поликлиника №1» г. Ставрополя, хирургического отделения OOO «Квинтесс-ККСП» г. Ставрополя, отделения челюстно-лицевой и пластической хирургии РГБ ЛПУ "Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница", используются для обучения студентов и ординаторов кафедр хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, терапевтической стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

**Соответствие диссертации медицинским специальностям**

По характеру решаемых задач, контингенту обследуемых пациентов и используемых методов исследования диссертация полностью соответствует специальности 14.01.14 – стоматология.

**Публикации**

По теме диссертации опубликованы 12 печатных работ, из них 4 - в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертационный совет рекомендует опубликовать методические рекомендации для врачей хирургов по материалам диссертационной работы.

Некорректных заимствований не выявлено. Оригинал текста диссертации соответствует размещенному на сайте.

**Заключение**

Диссертация Эбзеева Азнаура Казимовича на тему: «Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении бисфосфонатного остеонекроза челюстей у пациентов с онкопатологией», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Д.Ю. Христофорандо, является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения бисфосфонатного остеонекроза челюстей у онкопациентов, способствующее улучшению стоматологической помощи населению.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Содержание работы соответствует специальности 14.01.14 – стоматология. Диссертация отвечает требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Эбзеев Азнаур Казимович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология.

На заседании от «\_25\_»\_\_\_\_05\_\_ 2021 г. на основании заслушанного доклада, обсуждения, выступления оппонентов диссертационный совет принял решение присудить Эбзееву Азнауру Казимовичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве \_\_25\_\_ человек, из них \_\_9\_\_ докторов наук по специальности 14.01.14 – стоматология, участвовавших в заседании, из \_\_29\_\_ человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – \_25\_\_\_, против – 0\_\_\_\_, недействительных бюллетеней – \_0\_\_\_.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор Б.Н. Давыдов

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент В.В. Мурга

«25\_\_»\_\_05\_\_\_\_ 2021 г