

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Годованець Оксани Іванівни на дисертацію Дорош Ірини Володимирівни на тему: «Удосконалення діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (клініко-експериментальне дослідження)», подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 41.563.002 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми дослідження. Обрана тема дисертаційної роботи, на мій погляд, є актуальною, важливою та водночас досить складною.

Ювенільний ревматоїдний артрит або ювенільний ідіопатичний артрит (ЮРА, ЮІА) є багатофакторним захворюванням, що негативно впливає на різні ланки систем організму дитини, в тому числі, на стоматологічний статус. У цілому це захворювання призводить до уповільненого фізичного розвитку, інвалідності, зменшення тривалості життя, порушення обмінних процесів в організмі дитини. Етіологія ЮРА остаточно невідома. Причиною захворювання можуть бути деякі віруси, негативні чинники навколишнього середовища, аутоімунні процеси, генетична схильність тощо.

Тому профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей на тлі ЮРА потребує інтегрального підходу, включаючи вплив на імунну систему дитини, нормалізацію мікробіоценозу, поліпшення колагеноутворення, використовуючи препарати дезінтоксикаційної та протимікробної дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота Дорош І.В. виконана у відповідності із планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Удосконалити профілактику та лікування основних стоматологічних захворювань у пацієнтів на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біогеохімічними макро-та мікроелементами» (Шифр НДР: НАМН 089.13; № ДР 0113U000532). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів вказаної теми.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.

Автором була поставлена мета дослідження – підвищення ефективності стоматологічної допомоги дітям із ювенільним ідіопатичним артритом шляхом розробки лікувально-профілактичного комплексу та клініко-лабораторного підтвердження його ефективності.

Для обґрунтування обраних лікувально-профілактичних заходів при цьому, наукових положень, висновків і рекомендацій було проведено:

- вивчення розповсюдженості та інтенсивності основних стоматологічних захворювань у дітей із ЮІА, що знаходилися на обліку в ендокринологічному відділенні Закарпатської обласної дитячої клінічної лікарні м. Мукачево;
- дослідження в них поліморфізму генів PTNP22 C1858T R620W, GSTM1(+/-0), Amel T>C rs946252, DSPP g.49C>T, IL10 (-1082G/A), IL1b (C511T), CRB (C3872T), eNOS (4b/4a) та їх вплив на виникнення ювенільного ідеопатичного артрити;
- вивчення в експерименті на щурах біохімічних показників гомогенатів пульпи, ясен, стегнової кістки та сироватки крові на преднізолоновій моделі ЮІА та ефективності лікувально-профілактичних заходів;
- оцінка стоматологічного статусу дітей, хворих на ЮІА, біохімічних та біофізичних показників їх ротової рідини, функціонального стану тканин пародонту, твердих тканин зубів та вплив на них розроблених лікувально-профілактичних заходів.

Загалом у дослідженнях брали участь 150 дітей, хворих на ЮІА, віком від 6 до 14 років, а в поглиблених дослідженнях – 72 дитини.

Цифрові дані опрацьовано статистично за допомогою параметричних методів варіаційної статистики, а також кореляційного аналізу. Використані в роботі методи є адекватними щодо поставлених завдань, відображають сучасний методичний рівень досліджень, що дозволило автору одержати достовірні результати та дійти обґрунтованих висновків.

Наукова новизна одержаних результатів.

Було показано, що при наявності ЮРА в дітей індекс РМА в середньому за двома віковими групами погіршувався в 1,98 рази, а показники кровоточивості були гіршими в 3-6 разів у різних вікових групах.

В експерименті на преднізолоновій моделі імунодефіциту у щурів було показано позитивний вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів на біохімічні показники ясен, пульпи зубів, стегнової кістки та сироватки крові: в гомогенатах ясен щурів активність лізоциму збільшилась в 1,79 рази, знизилась активність уреазі в 1,74 рази; в гомогенатах пульпи зубів щурів підвищилась активність лужної фосфатази в 1,79 рази та знизилась активність кислої фосфатази в 1,2 рази; у стегнових кістках щурів знизилась активність еластази в 1,31 рази, кислої фосфатази в 1,65 рази та збільшилась активність лужної фосфатази в 1,66 рази.

Уперше виявлено, що у дітей, хворих на ЮРА, мутантний

гомозиготний генотип T/T гена PTNP22 був присутній у 87,5%. У 62,5% було виявлено гетерозиготний поліморфізм T/C rs946252 гена Amelx, а 37,5% дітей в досліджуваній групі були носіями делеційної форми генів GSTM1, що призводить до інактивації процесів ферментації.

Уперше показано, що розроблений лікувально-профілактичний комплекс дозволив знизити інтенсивність ураження зубів карієсом і досягти карієспрофілактичну ефективність у межах 40,7-45,1% у дітей різних вікових груп, покращити біохімічні показники ротової рідини, про що свідчило зниження активності уреаз, еластази, аланін- та амінотрансферази, підвищення активності лізоциму, вмісту кальцію і фосфору; поліпшити біофізичні параметри, а саме: збільшився показник швидкості ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (SOS), показник загасання ультразвукової хвилі в п'ятковій кістці (BUA), індекс якості кістки (BQI), та знизилася величина $\Delta\rho H$, зменшилася проникність слизової ясен для барвника.

Практичне значення отриманих результатів. Патогенетично обґрунтований, розроблений та апробований у клініці лікувально-профілактичний комплекс для дітей, хворих на ЮІА, дає змогу істотно підвищити ефективність профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у них.

Запропонований лікувально-профілактичний комплекс впроваджено в лікувальний процес відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонтії ДУ «ІСЦЛХ НАМН» м. Одеса, стоматологічного відділення №2 багатопрофільного медичного центру ОНМедУ м. Одеса, КНП «Стоматологічна поліклініка №1», м. Львів. Матеріали дисертації включені в навчальний процес кафедри стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету (м. Одеса), кафедри дитячої стоматології ТзОВ «Львівський медичний інститут» (м. Львів), кафедри дитячої стоматології Дніпровського державного медичного університету (м. Дніпро).

Повнота викладу результатів дисертації у наукових фахових виданнях. Основні результати дисертації опубліковано у 8 наукових роботах, з них 5 статей (4 статті опубліковані за кордоном), 3 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Загальна характеристика роботи, оцінка її змісту і результатів. Дисертація оформлена згідно останніх вимог МОН України (Наказ № 40 від

12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації»).

Дисертація представлена на 159 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 50 таблицями та складається із анотацій, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (247 джерел літератури, із них 151 – латиницею) та додатку.

У розділі «Вступ» дисертант сформулював мету, завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Крім того, було вказано на особистий внесок здобувача, приведені дані про апробацію матеріалів дисертації та публікації за її темою в наукових фахових виданнях

Зауваження: з нашої точки зору, об'єктом дослідження є не порушення стоматологічного статусу дітей, а все ж таки карієс та захворювання тканин пародонту в дітей 6-8 та 12-14 років, хворих на ЮІА. Цифровий матеріал, наведений у науковій новизні, завеликий, ліпше було б подати процентні відмінності з групою порівняння.

Розділ 1 є оглядом літератури, який викладено на 34 сторінках, він містить 5 підрозділів, в яких подані сучасні дані про розлад ангиогенезу при ЮІА, дані про генетичні особливості патогенезу ревматоїдного артриту, цитокіновий статус та системне запалення у дітей із ЮІА. Окремими підрозділом подано вплив ЮІА на стоматологічний статус дітей.

Автор робить висновок про те, що існуючі профілактичні схеми, спрямовані на зменшення ризику виникнення патології твердих тканин зуба та пародонту у дітей з ревматоїдним артритом, залишаються недостатньо обґрунтованими, що обумовлює актуальність проведеного дослідження.

Зауваження: огляд літератури дещо перевищує дозволений 20 % від повного обсягу дисертації, але не критично (на 4 сторінки).

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений на 8 сторінках друкованого тексту, містить 1 таблицю, в якій докладно представлено складові запропонованого лікувально-профілактичного комплексу та схему їх застосування.

Розділ містить 3 підрозділи, в яких наведено обґрунтування мети дослідження, дизайн проведених клінічних та експериментальних досліджень та їх характеристика. У роботі застосовані сучасні об'єктивні методи дослідження. Загалом, розділ викладено інформативно.

Зауваження: підрозділ 2.1 «Обґрунтування мети досліджень» містить всього один абзац. На наш погляд, він міг би бути розширений, або приєднаний до іншого підрозділу в якості відповідного пункту.

У розділі 3 під назвою «Поширеність та інтенсивність основних стоматологічних захворювань у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом» представлено дані про стан твердих тканин зубів та тканин пародонту, гігієнічний рівень у дітей 6-8 і 12-14 років на тлі ЮІА.

Автором показано, що у дітей з ревматоїдним артритом всі показники, що вивчалися, були гіршими в 2-3,5 рази, ніж у дітей без соматичної патології. Виявлені особливості обумовлюють необхідність розробки спеціальних лікувально-профілактичних заходів для дітей цієї категорії.

Зауважень немає.

У розділі 4 під назвою «Експериментальне обґрунтування на тваринах лікувально-профілактичних заходів супроводу комплексного стоматологічного лікування дітей із ювенільним ідіопатичним артритом» представлено дані щодо ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів для дітей, хворих на ЮІА. Дослідження проведені на моделі преднізолонового імунодефіциту, вибір якої обумовлено широким використанням глюкокортикостероїдів для лікування ювенільного ревматоїдного артриту в клініці. Автором показано, що введення глюкокортикостероїдів викликає метаболічні порушення в різних тканинах організму. Дисертантом також показано здатність запропонованого ЛПК нівелювати негативну дію преднізолону, що підтверджується біохімічними показниками сироватки крові, гомогенатів пульпи зубів і ясен, а також стегнової кістки до і після проведення лікувально-профілактичних заходів.

Зауваження: на нашу думку, розділ краще було б назвати «Експериментальна оцінка ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу».

Розділ 5 під назвою «Оцінка стану генів у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом» представлено на 7 сторінках, містить 2 таблиці.

За результатами вивчення стану генів у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом автор пропонує низку генів для вивчення їх поліморфізму з метою молекулярно-генетичної діагностики на клітинах букального епітелію.

Отримані у дітей дані про генетичний поліморфізм генів, що визначають характер імунологічного реагування, дають змогу своєчасно розробляти нові ефективні методи прогнозування і лікування запально-дистрофічних змін в тканинах пародонту при ювенільному ревматоїдному артриті.

Зауважень немає.

Розділ 6 під назвою «Клінічна та клініко-лабораторна оцінка ефективності профілактики стоматологічних захворювань у дітей із

ювенільним ідіопатичним артритом» викладено на 31 сторінці, містить 32 таблиці і складається з 3-х підрозділів. Розділ є основним доказовим розділом дисертаційної роботи.

За результатами проведених досліджень автором показано, що застосування лікувально-профілактичного комплексу в дітей на тлі ЮРА дало змогу нормалізувати біохімічні показники ротової рідини (активність уреаз, лізоциму, еластази, аланін амінотрансферази, вміст кальцію і фосфору); покращити денситометричні показники кісткових тканин, що свідчить про покращення їх мінералізації та структури; нормалізувати функціональні адаптаційно-компенсаторні реакції в організмі, які підтримують стабільність рН ротової рідини; підвищити ефективність функціонування захисно-бар'єрної системи і знизити глікоген, що супроводжує запальні процеси в тканинах пародонту; нормалізувати стан мікрокапілярного русла ясен.

Усе вищевказане дозволило суттєво покращити стан тканин пародонту (за індексами РМА, кровоточивості, проби Шиллера-Писарева), гігієнічний рівень ротової порожнини та отримати високу карієпрофілактичну ефективність, яка склала за 2 роки спостережень 40,7% у 6-8 річних, а у 12-14 річних дітей – 45,1%.

Зауваження: Розділ перевантажений цифровим матеріалом, деякі таблиці можна було б представити у графічному вигляді або об'єднати.

У розділі «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», що викладений на 12 сторінках комп'ютерного тексту, автор дає стислу характеристику проведених досліджень, проводить обговорення та аналіз отриманих результатів, їх теоретичне і практичне обґрунтування.

Результати наукових досліджень відображені у 9 висновках, які відповідають меті і завданням роботи. На жаль, немає висновку за результатами проведених молекулярно-генетичних досліджень, адже отримані автором результати дуже цікаві, несуть елементи наукової новизни й можуть бути використані в прогностичному значенні.

Дисертаційна робота має належний обсяг впроваджень та публікацій. Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю дисертації немає.

Загалом, отримані результати мають наукову цінність, добре статистично опрацьовані, відносяться до інноваційних технологій і можуть бути використані в практичній стоматології.

Список використаних джерел є достатньо повним та віддзеркалює основний зміст дисертації.

В обов'язковому додатку до дисертації подано список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації – назви конференцій, місце і дата їх проведення з наведенням

форми участі здобувача.

У процесі рецензування дисертаційної роботи в плані дискусії виникли запитання до дисертанта:

1. Ви констатуєте зниження в процесі лікування показника ΔpH ротової рідини (коливання рН в окремих пробах), а отже покращення рівня неспецифічної резистентності в організмі. Чи є це результатом дії лише призначеного запропонованого лікувально-профілактичного комплексу?

2. Що було підставою для розробки запропонованого лікувально-профілактичного комплексу?

3. Чи були розподілені пацієнти на групи в залежності від місця проживання?

4. Серед досліджуваних дітей були пацієнти пубертатного віку. Чим спричинена така зацікавленість?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Дорош Ірини Володимирівни на тему «Удосконалення діагностики, профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (клініко-експериментальне дослідження)» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової проблеми стоматологічного лікування дітей з ювенільним ревматоїдним артритом.

За своєю актуальністю, об'єктивністю висновків і практичному значенню робота повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Тимчасового порядку присудження ступеню доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року з правками від 9 червня 2021 року № 608 відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 221 Стоматологія.

Офіційний опонент:

Завідуюча кафедрою стоматології

дитячого віку Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

доктор медичних наук, професор

Оксана ГОДОВАНЕЦЬ

Підпис *Годованець*

засвідкую

Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Dr. Irina Dorosh