

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Ковач І.В на дисертаційну роботу ГРИШАКОВОЇ Анни Миколаївни «Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей» представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.22 – стоматологія у спеціалізовану вчену раду Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми.

В останні роки відмічається тенденція до росту захворюваності герпетичною інфекцією, що пов'язано з багатьма факторами та широким розповсюдженням вірусу простого герпеса, а також з особливостями становлення імунної системи дитячого організму. Гострий герпетичний стоматит (ГГС), як гостре контагіозне невідконтрольне захворювання, протікає з явищами загального токсикозу та досить часто переходить в хронічну форму. Інфікування HSV-1 (орофаціальний штам) частіше відбувається в перші 3 роки життя людини. В Україні HSV-1 у дітей раннього віку виявляється у формі вірусоносійства 24,7% випадків, а у 9,9% дітей реєструється гострий перебіг хвороби.

У розвитку герпетичної інфекції велике значення має структура слизової оболонки у дітей в ранішньому віці і активність місцевого тканинного імунітету. Найбільша розповсюдженість ГГС у віці до 3 років може бути обумовлена віково-морфологічними особливостями, які проявляються високою проникністю у цей період гістогематичних бар'єрів і низьким рівнем реакцій клітинного імунітету внаслідок тонкості епітеліального покриву з невисоким рівнем глікогену і нуклеїнових кислот.

Складність надання стоматологічної допомоги хворим дітям на гострий герпетичний стоматит обумовлена тяжкістю клінічних проявів

цього захворювання. За останні десять років вивчення патогенезу герпетичної інфекції показало, що існують різні форми взаємодії вірусу з організмом дитини залежно від тривалості перебування збудника. Перебіг уражень слизової оболонки порожнини рота у таких хворих нерідко проходить у тяжкій формі та супроводжується виникненням частих рецидивів і розвитком асоційованих форм захворювання.

Автори наукових публікацій пропонують різні комплекси для лікування і профілактики ураження слизової оболонки порожнини рота гострою герпетичною інфекцією. Проте, за останніми даними, число нових хворих щорічно зростає більш ніж на 10%. Однак детальніше вивчення основних ланок патогенезу гострого герпетичного стоматиту дозволить підвишити ефективність лікування хворих в дитячому віці й прискорити їх повну реабілітацію.

Тому представлена робота присвячена подальшому вивченню особливостей перебігу та підвищенню ефективності лікування гострого герпетичного стоматиту в дітей шляхом розробки нового лікувального комплексу, апробації його в клініці і визначають актуальність справжнього дослідження.

Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукова новизна результатів досліджень.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення у порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (Шифр НАМН 098.16, № ДР 0116U004300). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначеної теми.

Дисертантом проведено стоматологічні дослідження 159 дітей з гострим герпетичним стоматитом (ГГС) з легкою, середньою та тяжкою формою захворювання віком від 6 місяців до 3-х років, які проходили лікування в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (Одеса) та КУ «Міська клінічна інфекційна лікарня» м. Одеса, з'ясовано особливості його виникнення, розвитку і перебігу. Автором досліджень встановлено певний дисбаланс в системі ПОЛ/АОС у дітей з гострим герпетичним стоматитом, ступінь порушень яких залежить від вираженості клінічних ознак герпетичного стоматиту і тяжкості перебігу, про що свідчить збільшення рівня дієнових кон'югатів у хворих з легким перебігом стоматиту в 1,2 рази порівняно із здоровими дітьми, у хворих з тяжким перебігом стоматиту – в 2,1 рази.

Анна Миколаївна доповнила наукові дані про особливості складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби, а також встановила, що зміни, які відбуваються у субпопуляційному складі лімфоцитів, з боку окремих цитокінів, разом із недостатністю інтерферогенезу призводять до формування імунодефіцитного стану у дітей з гострим герпетичним стоматитом.

На підставі імунологічного дослідження ротової рідини в дітей з гострим герпетичним стоматитом дисертантом спостерігались явища набутої комбінованої імунної недостатності, які посилювались з розвитком патологічного процесу в слизовій оболонці порожнини рота і проявлялись пригніченням інтерферогенезу, що є наслідком негативних процесів, які відбуваються в результаті реплікації вірусу та активації перекисного окислення ліпідів в дитячому організмі. Автор в своїй дисертаційній роботі показав, що порушення в системі інтерферону (у вигляді зниження інтерферогенезу) перебігають на фоні зростаючого дисбалансу в системі ПОЛ/АОС, що підтверджується вираженим кореляційним зв'язком між

вмістом G-SH та IFN- α ($r= 0,883$) і IFN- γ ($r= 0,953$), а також зворотним кореляційним зв'язком між вмістом дієнових кон'югатів та вмістом IFN- α ($r= -0,963$) і IFN- γ ($r= -0,953$); концентрацією МДА та IFN- α ($r= -0,833$) і IFN- γ ($r= -0,923$).

Дисертантом уперше для дітей, хворих на гострий герпетичний стоматит, розроблено та впроваджено сучасний патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, використання якого при тяжкому перебігу гострого герпетичного стоматиту сприяє зниженню інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів (на 18% у порівнянні з традиційним лікуванням), відновлення функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи (збільшення на 30%), інтерферогенезу (до рівня здорових дітей), усунення дисбалансу основних регуляторних цитокінів (збільшення числа CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ та CD56⁺ лімфоцитів при одночасному зменшенні CD8⁺ і CD20⁺ лімфоцитів), сприяє розвитку збалансованої імунної реакції організму хворих у відповідь на втручання і подальшу реплікацію HSV.

Теоретичне значення результатів дослідження. Отримані дисертантом дані є вагомим вкладом у вирішенні завдання підвищення ефективності лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом розробки і використання обґрунтованого комплексу етіопатогенетичних засобів на підставі вивчення основних патогенетичних ланок захворювання.

Встановлені та статистично проаналізовані клінічні показники – для вивчення особливостей уражень слизової оболонки порожнини рота та оцінки ефективності запропонованого лікування у дітей з ГГС; мікробіологічні – для вивчення складу мікрофлори та ступеня дисбіозу порожнини рота дітей з ГГС; імунологічні – для оцінки стану імунологічної системи дітей з ГГС; біохімічні – для оцінки активності

ферментів ротової рідини і сироватки крові та стану неспецифічної резистентності ротової порожнини дітей з ГГС; статистичні – для обробки результатів дослідження та визначення обґрунтованості й достовірності отриманих результатів.

Доведена можливість ефективної нормалізації клінічних та біохімічних показників стоматологічного статусу у дітей з гострим герпетичним стоматитом шляхом сполученого застосування противірусних й імуномодельюючих засобів гропрінозину та лаферобіону, пробіотику біфідумбактерину, десенсибілізуючого засобу кларітину; додатковому місцевому застосуванні пребіотичного адаптогену квертуліну (у вигляді гелю), безспиртового еліксиру «Лізомукоїд» й антиоксиданту катомасу; за наявності висипань на шкірних покривах – застосування противірусної мазі «Ацикловір».

Дисертантом вперше показано, що застосування запропонованого комплексного лікування ГГС покращує його перебіг, призводить до усунення клінічних прояв стоматиту (на 21,5 %) та скорочення тривалості хвороби (на 2,5 дні у порівнянні з традиційною терапією).

Отримані автором дані уточнюють уявлення про патогенетичні механізми виникнення гострого герпетичного стоматиту (ГГС) у дітей та можливості оптимізації його лікування.

Практичне значення результатів дослідження. Дисертантом розроблено спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом застосування противірусних й імуномодельюючих засобів, пробіотику, десенсибілізуючого препарату, місцевому застосуванні пребіотичного адаптогену, зубного еліксиру й антиоксиданту.

Визначені величини лабораторних показників ротової рідини можуть бути використані для вибору тактики та оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів у дітей з ГГС.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів для лікування

гострого герпетичного стоматиту у дітей є доступним, ефективним, не має ускладнень, може застосовуватися в стоматологічних закладах різного рівня, його використання покращує адаптаційні та компенсаторні процеси в слизовій оболонці порожнини рота, що дозволяє досягнути повного одужання.

Результати роботи впроваджені в лікувальну практику клінічних відділів ДУ «ІС ЩЛХ НАМН», стоматологічних поліклінік м. Одеси, м. Харкова та м. Дніпра.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Одеського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Харківської медичної академії післядипломної освіти, на курсах інформації і стажування в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Достовірність отриманих результатів. В роботі були використані сучасні лабораторно-клінічні методи. Клінічне обстеження дітей проводилося в стандартних умовах стоматологічного кабінету. Результати обстеження заносилися в стоматологічні карти. Діагноз ГГС Гришакова А.М. встановлювала на підставі даних анамнезу, клінічних проявів захворювання (характер та локалізація елементів уражень СОПР, площа ураження, кількість везикул, тяжкість симптоматичного гінгівіту, лімфаденіт). Верифікацію діагнозу проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на наявність вірусу Herpes simplex 1 та 2 типу у дітей.

Дисертант враховував тяжкість перебігу ГГС, яку визначав за виразністю ознак токсикозу і характеру уражень СОПР. Крім того, оцінювались біохімічні параметри ротової рідини, визначались основні маркери ступеню дисбіозу, визначався рівень основних імунологічних параметрів в порожнині рота, що дозволило оцінити ефективність лікувальних заходів. Усі результати досліджень оброблялись статистично

за методом критерію Ст'юдента-Фішера. Для оцінки достовірності різниці якісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували метод хі-квадрат (χ^2). Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками застосовували критерій Вілкоксона. Ступень зв'язку між ознаками оцінювали методом рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r), враховували характер і силу кореляційного зв'язку.

Таким чином, вибір об'єктів і методів дослідження відповідає поставленій меті та завданням дослідження, що дозволяє зробити висновок про достовірність отриманих результатів дослідження, основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 5 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні Польщі), 1 тези доповіді на науково-практичній конференції.

Характеристика роботи, оцінка результатів дослідження.

Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках принтерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (164 джерела, з яких 58 написано латиницею) та додатку. Робота містить 16 таблиць, ілюстрована 16 рисунками.

У "*Вступі*" обґрунтовано актуальність теми дисертації, вказано на зв'язок з науковими програмами та планами, сформульовані мета і завдання дослідження, наукова новизна та практична значимість результатів, особистий внесок здобувача, а також приведені дані про апробацію результатів дисертації. Основні концепції дисертації, мета і завдання викладені досить чітко та аргументовано.

Зауважень до вступу немає.

Розділ 1 “Огляд літератури” (стор. 28 – 49), який написано на 21 сторінці, складається із трьох підрозділів і не перевищує 20% основного тексту. Автор дає досить повну характеристику стану проблеми виникнення та лікування гострого герпетичного стоматиту на сьогоднішній день та перспектив її розвитку. Послідовно приводить дані літератури про особливості перебігу ГГС та взаємозв'язок клініко-патогенетичних особливостей із змінами органів ротової порожнини. Дисертантом зроблено висновок про необхідність розробки нових методів ефективною профілактики та лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей, так як число нових хворих зростає щорічно на 10% .

Огляд літератури досить інформативний і логічно підтримує мету проведених досліджень, а наведене резюме в кінці розділу підводить до необхідності пошуку нових патогенетично обгрунтованих методів лікування гострого герпетичного стоматиту. Особливих зауважень до розділу немає. В розділі є стилістично невдалі фрази.

Розділ 2 “Матеріали і методи дослідження” (стор. 50 – 57), об'єм якого сягає 7 сторінок, присвячений загальній характеристиці об'єктів дослідження і використаних в роботі методик. Для вирішення поставлених в роботі завдань Анна Миколаївна обстежила 159 дітей з гострим герпетичним стоматитом віком до 3-х років, які проходили лікування в ДУ «Інститут стоматології НАМН України» з легкою, середньою та тяжкою формою захворювання. Серед обстежених дітей були 76 хлопчиків і 83 дівчинки, з яких до 1 року було 11,3% випадків та до 3-х років – 88,7% випадків. При порівнянні статевої ознаки, кількість хлопчиків і дівчаток була приблизно однаковою в обох групах дітей.

Контрольну групу склали 30 здорових дітей віком до 3-х років, у яких протягом 3-х місяців до обстеження інфекційні захворювання не спостерігали. Тяжкість перебігу ГГС визначали за виразністю ознак токсикозу і характеру уражень СОПР.

Дітям з тяжким перебігом ГГС (32 дитини), які склали контрольну групу, призначали загальноприйняте лікування, яке включало призначення використання герпесвіру, антибіотиків широкого спектру дії, антигістамінних засобів, дезінтоксикаційної терапії.

При цьому 33 дітям з тяжким перебігом ГГС, які склали основну групу, призначали розроблений патогенетично спрямований комплекс лікувально-профілактичних засобів

Вікові групи формували з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей розвитку дитячого організму.

Перелік використаних методик досліджень відповідає поставленим завданням.

Особливих зауважень до розділу не виникло.

Розділ 3 “Результати клініко-лабораторного обстеження дітей з гострим герпетичним стоматитом” (стор. 58 – 87) представлені результати обстеження дітей з гострим герпетичним стоматитом.

Отримані дані показали, що у 159 дітей з ГГС у 13 чоловік (8,1 %) діагностовано легкий перебіг ГГС, у 81 (51 %) дитини – середньотяжкий перебіг та у 65 (40,9 %) дітей – тяжкий перебіг ГГС.

Проведене клінічне обстеження дітей, хворих на ГГС, показало, що при легкому перебігу ознаки інтоксикації виражені слабо, у 8 хворих відмічали збільшення підщелепних лімфовузлів та фоні гіперемії слизової оболонки порожнини рота спостерігали одиничні або згруповані болісні елементи висипу у вигляді везикул, кількість яких не перевищувала 5. Середньотяжка форма ГГС супроводжувалася чітко вираженим токсикозом і ураженням слизової оболонки порожнини рота протягом всього періоду хвороби, а особливо звертала на себе увагу блідість шкірних покривів, гіперемія і набряклість СОПР, елементи висипу (кількістю до 20) розташовувалися не лише в порожнині рота, але й на шкірі навколоротової області, вій, кон’юнктиві очей.

Дисертантом встановлено, що у дітей з ГГС мають місце суттєві зміни складу мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини, вираженість яких залежить від тяжкості перебігу хвороби, а перерозподіл складу мікрофлори призводить до значного відсотку розвитку дисбіозу III – IV ступеня у дітей з середньотяжким і тяжким перебігом ГГС.

У результаті проведених досліджень Гришакова А.М. встановила виражений дисбаланс в системі ПОЛ/АОС у дітей з ГГС, ступінь якого залежав від вираженості клінічних ознак герпетичного стоматиту та тяжкості перебігу хвороби, що дозволило зробити висновок про безпосередню участь системи ПОЛ/АОС у патогенезі ГГС. Автором доведено, що саме вільнорадикальні форми кисню, що утворюються після втручання та подальшої реплікації HSV, призводять до деструкції клітинних мембран. Такі зміни свідчать про наявність декомпенсації в функціонуванні глутатіонової протиперекисної системи, яка стає неспроможною нейтралізувати надлишкові продукти гіперліпідпероксидації, а інтенсифікація процесів ВРО є одною з центральних ланок формування патологічних змін у клітинах слизової оболонки рота і може сприяти подальшому прогресуванню ГГС.

Розділ інформативно ілюстрований таблицями та рисунками, особливих зауважень не викликає. Цінним та науково обґрунтованим є те, що в цьому розділі автор провів глибокий аналіз отриманих результатів дослідження, який показав, що дисбаланс проаналізованих клінічних, біологічних та імунологічних параметрів в ротовій порожнині зростає зі збільшенням ступеня тяжкості ГГС у дітей. Результати даного розділу в повній мірі відображені в друкованих працях.

В четвертому розділі “Оцінка ефективності лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом” (стор. 88 – 115) автором роботи дана оцінка ефективності лікування ГГС у дітей розробленим способом. Дисертант запропонував комбіноване застосування лікарських засобів при

лікуванні ГГС: засоби загальної дії (протівірусна, імуномодуюча, антимікробна, протизапальна, антипроліферативна, пробіотична, антигістамінна) та місцеві засоби (адаптогенна, пребіотична, протівірусна, ранозагоювальна, імуностимулююча, очищувальна, кератопластична).

Результати спостережень переконливо підтвердили високу ефективність розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів, що розробила Анна Миколаївна для дітей з ГГС. Так, в результаті проведених досліджень встановлено, що використання лаферобіону і гропрінозину у дітей з ГГС сприяє покращенню самопочуття хворих, скороченню тривалості інтоксикаційного синдрому, лімфаденопатії, скорішому початку епітелізації ушкоджених ділянок слизової оболонки і шкіри.

Дисертантом доведено також, що застосування рекомбінантного IFN- $\alpha 2\beta$ призводило до зниження інтенсивності процесів ВРО ліпідів, відновлення функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи, інтерферогенезу, усунення дисбалансу основних регуляторних цитокінів та відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота у постінфекційному періоді.

Розділ в цілому змістовний та логічний, написаний інформативно, ілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків і містить цікаву інформацію. Особливих зауважень до розділу немає. Однак резюме в кінці розділу сформульовано не дуже вдало і необхідно було б більш конкретно та змістовно представити заключення та висновки. Автору також можна було б встановити кореляційний зв'язок між досліджуваними клінічними параметрами та ступенем тяжкості ГГС, так як всі дані для цього в роботі є. В кінці розділу автор наводить клінічні приклади вилікуваних дітей, однак в дисертації немає жодної фотографії на етапах лікування.

У розділі “Аналіз та узагальнення отриманих результатів” автор аналізує отриманий фактичний матеріал. На основі проведених досліджень дисертантом доведено ефективність запропонованого комплексу профілактичних та лікувальних заходів. У даному розділі детально обґрунтовано та висвітлено результати всіх проведених дисертантом досліджень.

Особливих зауважень до розділу немає. Однак в цьому розділі дисертанту необхідно було б зробити порівняльний аналіз отриманих результатів в співставленні з результатами інших авторів та даними літератури.

Висновки відповідають змісту дисертації, отримані кінцеві результати вказують на необхідність широкого впровадження даних наукових розробок в клінічну практику. Основні напрацювання опубліковані в наукових роботах у фахових виданнях, збірниках наукових праць та оприлюднені на науково-практичних конференціях.

Практичні рекомендації складено доцільно та логічно й зауважень не викликають.

Список використаних джерел містить посилання на сучасні наукові і практичні роботи та дозволяє досить повно уявити питання, що вирішуються в даній роботі.

В цілому, всі розділи дисертаційного дослідження насичені фактичним матеріалом, ілюстровані таблицями та рисунками. Робота має належний обсяг впроваджень і публікацій. Принципових зауважень до змісту, оформлення і стилю дисертації немає.

Автореферат оформлений згідно з вимогами та повністю відображає основний зміст дисертації.

Незважаючи на виявлені незначні недоліки принципових зауважень щодо суті роботи, оформлення, подання матеріалу в дисертації та викладених результатів немає.

В якості дискусії хотілось би задати наступні питання:

1. За рахунок чого, на Вашу думку, в кінці спостереження відбувається підвищення функціональної активності системи глутатіону, активації інтерферогенезу, відновлення вмісту цитокінів (IL-12, IL-4 і IL-10) та нормалізація показника імунорегуляторного індексу?
2. Який механізм дії гропріназину, на Вашу думку, на стан слизової оболонки в дітей з ГГС?
3. Коли краще застосовувати розроблений Вами комплекс для профілактики виникнення ГГС у дітей і яким дітям показано його застосування?
4. Запропоновані Вами лікувально-профілактичні заходи мають протипоказання до застосування?
5. Яка економічна ефективність запропонованих Вами лікувально-профілактичних заходів в порівнянні з іншими?

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Дисертаційна робота ГРИШАКОВОЇ Анни Миколаївни «Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія являє собою закінчене наукове дослідження, в якому наведено теоретичне узагальнення результатів проведених лабораторних та клінічних досліджень і запропоновано новий підхід у вирішенні науково-практичного завдання з підвищенням ефективності лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом розробки і використання обґрунтованого комплексу етіопатогенетичних засобів на підставі вивчення основних патогенетичних ланок захворювання.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичним значенням дисертація Гришакової Анни Миколаївни «Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015р. і № 1159 від 30.12. 2015р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент:

**Завідувач кафедри дитячої стоматології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України» доктор медичних наук,
професор**

