

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Савичука О.В. на дисертаційну роботу Гришакової Анни Миколаївни «Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей», представленій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 при ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми. Герпетична інфекція являється однією з найпоширеніших вірусних інфекцій в світі. Первинне інфікування відбувається ще в ранньому дитинстві. Однією з найчастіших клінічних проявів первинної герпетичної інфекції є гострий герпетичний стоматит (ГГС). При цьому гострий герпетичний стоматит не лише посідає перше місце серед всіх уражень слизової оболонки порожнини рота, але й входить у групу, яка лідирує серед всіх інфекційних захворювань. До того ж дуже часто гострий герпетичний стоматит переходить у хронічну форму з періодичними рецидивами. Значне розповсюдження герпетичної інфекції, часті рецидиви захворювання потребують розробки ефективних методів лікування та профілактики.

Питанням патогенезу HSV-інфекції присвячена значна кількість різноманітних робіт сучасних вітчизняних і зарубіжних дослідників, що свідчить про певні труднощі, які торкаються механізмів розвитку і прогресування захворювання. Тому детальніше вивчення основних ланок патогенезу гострого герпетичного стоматиту дозволить підвищити ефективність лікування хворих, запобігти розвитку хронічних форм і виникненню рецидивів хвороби.

В зв'язку з цим, робота Гришакової А.М., метою якої є підвищення ефективності лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом розробки і використання обґрунтованого комплексу етіопатогенетичних засобів на підставі вивчення основних патогенетичних ланок захворювання, є надзвичайно актуальною і не викликає ніяких заперечень.

Для досягнення мети дослідження були поставлені 5 завдань: вивчити склад мікрофлори в ротовій порожнині у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби; визначити вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та показники ферментів антиоксидантного захисту у сироватці крові дітей з гострим герпетичним стоматитом у дітей в залежності від тяжкості перебігу хвороби; дослідити показники клітинного і гуморального імунітету у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби; визначити взаємозв'язок між показниками перекисного окиснення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту, імунної системи у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби; оцінити ефективність запропонованого комплексного лікування дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, яка виконувались відповідно до науково-дослідної роботи ДУ «ІСЦЛХ 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 була виконавцем окремого фрагменту вищеназваної теми.

Наукова новизна роботи не викликає сумнівів та базується на отриманих нових даних, що є результатом досліджень дисертанта.

Доповнено наукові дані про особливості складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби.

Уточнено наукові дані про те, 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.

Підтверджено наукові дані про те, що пригнічення інтерферогенезу є наслідком негативних процесів, які відбуваються в результаті реплікації вірусу та активації перекисного окислення ліпідів в організмі хворих.

Комплексно досліджено показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної, імунної систем у дітей з гострим герпетичним стоматитом та виявлено взаємозв'язок між показниками системи ПОЛ/АОС, імунної системи і тяжкістю перебігу гострого герпетичного стоматиту.

Показано, що порушення в системі інтерферону (у вигляді зниження інтерферогенезу) пов'язані зі зростаючим дисбалансом 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 зворотнім 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 ($r= -0,923$).

В результаті проведених досліджень встановлено певний дисбаланс в системі ПОЛ/АОС у дітей з гострим герпетичним стоматитом, ступінь порушень яких залежить від клінічних проявів гострого герпетичного стоматиту і тяжкості перебігу.

Доведено, що однією з причин накопичення токсичних продуктів пероксидації є пригнічення функціональної спроможності глутатіонової протиперекисної системи, активність якої зменшується в залежності від ступеня тяжкості стоматиту (на 23,6 % легкому перебігу стоматиту, на 37,5 % при середньотяжкому перебігу, на 56,5 % при тяжкому перебігу захворювання).

Показано, що використання патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу дітьми із тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту сприяє зниженню інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів (на 18,1 % у порівнянні з традиційним лікуванням), відновлення функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи (збільшення на 30,2 %), 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.

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

Достовірність отриманих результатів базується на спостереженнях достатнього обсягу клінічного та лабораторного матеріалу, порівняннях групи спостереження, статистичній обробці матеріалу проведених досліджень. Наведені завдання були вирішені з використанням цілком адекватних, сучасних та інформативних методів дослідження.

Головними завданнями дисертаційного дослідження були: з'ясування особливостей клініки та перебігу гострого герпетичного стоматиту у дітей з метою підвищення ефективності лікування шляхом розробки комплексу направлено на елімінацію збудника захворювання та основні ланки патогенезу.

Тому можна стверджувати про високий ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації Гришаків А.М., їх достовірність та новизну.

Оцінка змісту дисертації. 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 17 таблиць, ілюстрована 15 рисунками (в авторефераті 16 таблиць та 16 рисунків).

У «Вступі» (7 стор.) обґрунтована актуальність теми дослідження, чітко визначена мета та поставлені автором задачі, наведені наукова новизна

одержаних результатів і практичне значення роботи, наведені дані про доповіді результатів роботи та публікації, впровадження їх в практику, декларовано особистий внесок здобувача.

Зауваження. У завданнях доречно було б використовувати вислів «в залежності», замість «залежно».

В розділі «**Огляд літератури**» (22 сторінки), який складається з 3-х підрозділів, викладені сучасні літературні дані щодо патогенезу герпетичної інфекції, ролі цитокінів у формуванні імунної відповіді та сучасні напрямки лікування хворих на герпетичну інфекцію. Аналізуючи і критично оцінюючи дані літератури, автор виказує особисту точку зору на порушену проблему. Розділ завершується коротким узагальненням. Огляд літератури складає до 20 % об'єму основної частини тексту, написаний лаконічно і добре читається. Можна зробити висновок, що автор добре володіє матеріалом.

Розділ 2 (8 сторінок) присвячений матеріалам та методам дослідження. Він містить 3 підрозділи - дані про клінічну характеристику обстежених хворих, опис проведених лабораторних та статистичних методів дослідження, які використовувались при виконанні дисертаційної роботи. Детально описана схема лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей.

Розділ побудовано логічно і послідовно. Цей розділ дає повне уявлення про обсяг проведених досліджень і дозволяє констатувати, що результати дослідження базуються на достатній кількості клінічних та лабораторних спостережень. Використані методи досліджень сучасні та інформативні.

Зауваження. На стор. 51 контрольну групу необхідно назвати групою порівняння;

В 3 розділі (30 сторінок, 5 підрозділів) автор визначає клінічні прояви гострого герпетичного стоматиту у дітей в залежності від тяжкості перебігу захворювання, стан мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у дітей з гострим герпетичним стоматитом, показники перекисного окиснення ліпідів,

стан інтерферогенезу і показники цитокинової мережі у дітей з гострим герпетичним стоматитом.

Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунками.

Аналіз складу мікрофлори порожнини рота показав суттєві зміни у хворих дітей в залежності від перебігу захворювання, а перерозподіл складу мікрофлори призводить до розвитку дисбіозу.

В результаті проведених досліджень у дітей з ГГС встановлені значні зміни з боку як метаболічних процесів, так й імунної системи, які відбуваються у відповідь на проникнення HSV.

В умовах високої репродукції HSV розвивається недостатність у системі антиоксидантного захисту, ступінь вираженості якої залежить від тяжкості перебігу хвороби, виникає дисбаланс у системі ПОЛ/АОС із зсувом у бік ПОЛ. Саме вільнорадикальні форми кисню, що утворюються після втручання та подальшої реплікації HSV, призводять, в свою чергу, до порушення цілісності клітинних мембран не лише слизової оболонки порожнини рота, але й імунокомпетентних клітин.

В роботі доказано, що вільнорадикальне окиснення є однією з центральних ланок формування патологічних змін у клітинах слизової оболонки порожнини рота при герпетичному стоматиті та потребує корекції.

Автором показано, що у відповідь на вірусне ураження реагують цитокіни, рівень яких залежить від перебігу захворювання.

Порушення в імунній системі проявляються насамперед недостатністю в системі інтерферону, порушенням рівноваги у цитокиновій системі, змінами субпопуляційного складу лімфоцитів, що в свою чергу призводить до подальшого прогресування патологічного процесу.

Зауваження: на стор. 77 інформацію щодо ІЛ-12 доречно надати в огляді літератури; на стор 81 в табл. 3.8 одиниці виміру лейкоцитів вказано як г/л, необхідно 10^9 л.

Розділ 4 (28 сторінок, 4 підрозділи) присвячений оцінці ефективності комплексного методу лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом.

Проведено лікування 65 дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту. Ефективність лікування оцінювалась за клінічними та лабораторними показниками.

65 дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматита були розділені на дві групи. Першу групу хворих склали 32 дитини, які отримували традиційне лікування, а до другої групи ввійшли 33 дитини, яким призначали запропоноване дисертантом лікування.

Клінічну оцінку ефективності проведеного лікування проводили за такими показниками: тривалість періоду гарячки, терміни початку процесів епітелізації, тривалість лімфаденопатії, тривалість хвороби, виявлення в слині дитини HSV.

Мікробіологічні дослідження для визначення впливу призначеного лікування на стан мікрофлори слизової оболонки порожнини рота проводили після закінчення лікування. Отримані автором дані свідчать, що традиційне, та запропоноване дисертантом лікування гострого герпетичного стоматиту супроводжувалося розвитком дисбіозу на поверхні слизової оболонки порожнини рота. Однак, у дітей, які у складі лікування отримували антибактеріальні препарати, дисбіоз набував найбільшого ступеня вираженості. В той час, у дітей з гострим герпетичним стоматитом, які отримували запропоноване дисертантом лікування прояви дисбіозу були менш вираженими.

Проведене автором лікування призводило до зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення, підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту в ротовій рідині та покращення динаміки клінічної симптоматики

Проведене комплексне лікування з використанням противірусних засобів і місцевого лікування справляло значний вплив на дисбаланс в системі ПОЛ/АОС у дітей з тяжким перебігом ГГС. Активація одного з ключових ферментів глутатіонової протиперекисної системи – ГР, що каталізує реакцію відновлення окисленого глутатіону призводило до

інтенсивнішого утворення G-SH, функціональної активації системи антиоксидантного захисту організму дітей.

Імунологічні порушення, котрі виявлялись у дітей з гострим герпетичним стоматитом стали підставою для включення в комплексну терапію гропринозину, що має протівірусну та імуномодулюючу дію. Під впливом гропринозину відбувалось відновлення продукції ІЛ-12, активації клітин, здатних до синтезу ІFN- γ .

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що використання лаферобіону і гропринозину та призначення місцевої терапії сприяє покращенню самопочуття хворих, скороченню тривалості інтоксикації, лімфаденопатії, епітелізації ушкоджених ділянок слизової оболонки і шкіри.

Зауваження: у наведених прикладах необхідно вказувати діагноз пацієнтів; в цих прикладах вказується на зсув лейкоцитарної формули вправо - необхідно наводити розгорнутий аналіз крові повністю; не наводиться термін використання препаратів місцево. Чому в прикладі1 не призначалися препарати «кларитин», «ацикловір» мазь?

Розділі **«Аналіз та узагальнення результатів»** (10 сторінок) узагальнено отримані результати, коротко підведені підсумки проведеної роботи, показано її наукове значення, практичну цінність. Розділ містить ретельний аналіз одержаних результатів у порівнянні з дослідженнями інших авторів.

5 висновків, які сформульовано на основі отриманого автором матеріалу, написані конкретно, обґрунтовано, ілюстровані кількісними показниками і, в цілому, є підсумком всього виконаного дисертаційного дослідження.

Практичні рекомендації, котрі пропонуються дисертантом для впровадження в клінічну практику являються конкретними. В них детально розписаний курс та схеми лікування гострого герпетичного стоматиту у

дітей, які розширюють можливості практичних лікарів, та скорочують термін лікування.

Зауваження. В практичних рекомендаціях відсутній препарат «кларитин» запропонований у досліджуваній групі лікування.

Список використаних джерел відображає основний зміст дисертаційної роботи. Більше 50 % джерел опубліковано останнього десятиліття та містить літературні джерела вітчизняних та закордонних авторів.

Перелік опублікованих праць здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації наведені в додатку,.

У цілому робота написана добре, легко сприймаються результати проведених автором досліджень.

Матеріали дисертації досить повно представлені в 6 опублікованих наукових працях, з яких 4 статей опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття - у закордонному періодичному науковому виданні, 1 робота – у матеріалах і тезах наукової конференції.

При виконанні досліджень використана адекватна широка доказова база. Всі розділи дисертаційного дослідження насичені фактичним матеріалом, ілюстровані таблицями і малюнками.

Автореферат дисертації А.М. Гришакової за своєю структурою відповідає чинним вимогам. За змістом автореферат є ідентичним до положень, викладених у дисертації, та повною мірою відображає основний зміст роботи.

Зауваження. У роботі зустрічаються де-які граматичні помилки, невдалі терміни такі як «засоби лікування», а не «способи лікування»; «знайдення», а не «виявлення»; «слідство», а не «наслідок»

У цілому принципових зауважень до роботи немає, але є кілька загальних запитань:

1. З якою метою призначалися антибіотики в групі порівняння?
2. Якою класифікацією захворювань слизової оболонки порожнини рота Ви користувалися?
3. Чому у групі порівняння, якій призначалися антибіотики широкого спектру дії, збільшилась кількість дітей зі – *Staphylococcus aureus* та *Lactobacillus*?
4. Які ускладнення Ви спостерігали у групі порівняння та основній?
5. Чи використовувалася терапія в період ремісії?

ВИСНОВОК: У цілому дисертаційна робота А.М. Гришакової «Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і практичні результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання присвячене питанням підвищення ефективності лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом.

Отримані результати і зроблені висновки підтверджені достатнім обсягом проведених лабораторних і клінічних досліджень на сучасному методичному рівні і досить повно опубліковані. У результаті проведеного дослідження сформульовані нові наукові положення і практичні рекомендації для сучасної стоматології.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, обґрунтованістю та достовірністю отриманих результатів, їх науковою новизною і практичною значимістю, за оформленням роботи, повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету

Міністрів №656 від 19.08.2015 року та №1159 від 30.12.2015 року), а її виконавець заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – Стоматологія.

**Офіційний опонент,
завідувач кафедри дитячої терапевтичної
стоматології та профілактики
стоматологічних захворювань
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор**

О. В. Савичук

