

Відгук

на дисертаційну роботу Романенко Олени Григорівни «Хронічний катаральний гінгівіт у дітей з гастритом і дуоденітом (патогенез, діагностика та лікування)» представленій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія

Актуальність роботи

Значимість даної дисертаційної роботи для дитячої терапевтичної стоматології визначають слова лауреата Нобелівської премії Луї Ігнарро «Разница между здоровьем и заболеванием зависит от уровня и активности оксида азота в организме».

Запальні захворювання тканин пародонта у дітей являють собою досить складну і до тепер не вирішену проблему сучасної стоматології, адже їх частота інколи сягає 92%. Вони індукуються в основному двома основними факторами: зовнішніми - мікроорганізмами та продуктами їх метаболізму, впливом фізичних, хімічних чинників, а також внутрішніми - спадковість, стан імунної, ендокринної систем, наявністю супутніх соматичних захворювань та інше.

Зокрема, вважається, що при патології шлунково-кишкового тракту зміни в пародонті обумовлені єдиним процесом запального генезу і для інтерністів досить складно визначити первинність ураження - що це шлунково-кишковий тракт, чи захворювання тканин пародонта. При поєднанні цих патологічних процесів характерним є взаємообтяжуюче протікання захворювань за рахунок наявності тісного функціонального зв'язку між ними.

На даний час сформувалась сучасна науково - обґрунтована концепція про ендотелій кровоносних судин, як про компонент, який відіграє важливу роль в якості мішені для реалізації лікувальних і профілактичних заходів при патологічних процесах, котрі пов'язані з ендотеліальною дисфункцією. Однією із активних субстанцій, що продукує епітелій, являється оксид азота, який є універсальним ключовим ангіопротективним фактором. Крім того, він

виконує функцію вторинного месенджера, приймаючи участь в регуляції систем внутрішньо і міжклітинної сигналізації, тобто відноситься до активних хімічних сполук, які входять до складу тканин організму.

Оксид азота, знаходячись внутрішньоклітинно, приймає безпосередньо участь в регуляції функцій самих клітин, підтримує базальний тонус судин, запобігає їх ремоделюванню. Йому притаманні також виражені антиоксидантні, антиагрегаційні і імуномодулюючі властивості, а сумарний ефект фармакологічної дії визначається концентрацією оксида азота в біологічних субстратах.

Однак, до теперішнього часу наявні лише поодинокі дослідження, які присвячені встановленню єдності системних патогенетичних механізмів, що безпосередньо чи опосередковано беруть участь у розвитку пошкоджень тканин пародонта, асоційованих з захворюваннями внутрішніх органів. Саме тому, вирішення проблеми пошуку альтернативних шляхів лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастритом та дуоденітом представляє значний науково-практичний інтерес, що і обумовлює актуальність даного дослідження.

Виконана дисертаційна робота є фрагментами комплексних тем науково-дослідних робіт кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Розробка й удосконалення методів діагностики, патогенетичного лікування і профілактики карієсу зубів, запальних захворювань пародонту та зубощелепних аномалій у дітей» (Державна реєстрація № 010U003028); «Розробка й удосконалення методів діагностики, профілактики й комплексного лікування стоматологічних захворювань у дітей» (Державна реєстрація № 0111U002790); «Розробка й удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики стоматологічних захворювань у дітей із соматичною патологією» (Державна реєстрація № 0115U000858).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації

Автором проведено досить значний обсяг експериментальних досліджень, для чого було залучено 93 щури, у 73 із яких створювалась модель хронічного катарального гінгівіту на фоні послідовного формування хронічного запального процесу гастродуоденального відділу шлунково-кишкового тракту. Для порівняння результатів було проведено двоетапне моделювання цього патологічного стану за різних умов, строків введення пошкоджуючого чинника з подальшим дослідженням морфологічної структури біоптатів задіяних тканин і біохімічних складових гомогенатів ясен.

Для реалізації поставлених завдань по проведенню експерименту використано досить широкий спектр спеціальних методів дослідження, а глибокий всебічний аналіз і інтерпретація отриманих результатів дозволили автору довести високу фармакологічну ефективність препаратів, які застосовувалися для усунення патологічних змін у яснах в окремих підгрупах піддослідних тварин.

Для оцінки клінічної результативності розроблених лікувальних заходів було задіяно 279 дітей, із яких, відповідно до наявності у них окремих нозологічних форм захворювань різних відділів шлунково-кишкового тракту і їх поєднання, було виділено дві робочі групи (по 107 і 90 осіб) та одну контрольну – 82 пацієнта. З метою визначення ефективності запропонованих терапевтичних комплексів застосовувалися загально клінічні, цитологічні, імунологічні, фізико-хімічні, біохімічні методи дослідження епітеліального шару ясен, сироватки крові і ротової рідини. Значну кількість використаних методик розроблено дисертантом особисто.

Робота виконана на високому методологічному рівні, наглядно проілюстрована таблицями і рисунками. Ступінь обґрунтованості та правомірність винесених наукових положень, висновків, практичних

рекомендацій в закономірній послідовності логічно витікають із результатів досліджень, а їх достовірність підтверджена статистичною обробкою цифрового матеріалу із застосуванням новітніх технологій.

Наукова новизна

Вперше представлено гіпотетичну концепцію стосовну конкретизації по узагальненню багатофакторальної патогенетичної ролі хронічного гастриту і дуоденіту в формуванні передумов до реалізації їх агресивного взаємопов'язаного пошкоджуючого впливу на тканини пародонта у вигляді хронічного катарального гінгівіту.

Отримало подальший розвиток питання відповідно превалювання при цьому в яснах змін дистрофічної спрямованості за рахунок порушень міжклітинної корпоративності зі зменшенням у складі структурних елементів кількості клітин, яким притаманна термінальна стадія диференціювання і підвищенням наявності їх з ознаками цитопатології, що в значній мірі впливає на активність фізіологічних процесів, сприяючи прогресуванню метаболічних та органічних змін.

Вперше, на основі поглибленого аналізу результатів експериментальних досліджень, отриманих при моделюванні хронічного гастриту і дуоденіту та виявлених при цьому головних складових компонентів патогенезу, автору досить успішно вдалося встановити взаємозалежні зміни морфологічної структури біоптатів ясеневого краю, що можуть призвести до пошкодження судинної стінки і, перш за все, ендотеліального шару. Виникнення такої ситуації призводить до ішемізації тканин, зменшує їх енергозабезпечення, обумовлюючи формування феномену ендотеліальної дисфункції. На такому фоні в яснах прослідковуються зміни архітекτονіки, що провокують розвиток гіпоксії, стромально-судинної дистрофії, котрі супроводжуються зсувами рівня метаболітів оксида азота, вільних радикалів в плазмі крові, ротовій рідині і тканинах ясен.

Вперше доведено, що у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, який поєднується з хронічним гастритом та дуоденітом, посилюються процеси денітрифікації і утворення оксида азота на тлі підвищення активності редуктаз в ротовій рідині. Особисто розроблені методики, які використані дисертантом для обстеження пацієнтів, дають змогу сформулювати уяву про роль в цьому контексті білково-вуглеводних комплексів, що входять до складу ротової рідини з урахуванням коефіцієнту співвідношення їх компонентів.

Доповнено відомості про спрямованість змін показників неспецифічної резистентності на рівні порожнини рота і організму, які дозволили підтвердити дані про те, що перебіг хронічного катарального гінгівіту у дітей з наявною гастродуоденальною патологією супроводжується дисбалансом регуляторних імунологічних механізмів клітинного та гуморального ланцюгів імунітету з активізацією саме гуморального компонента, але при цьому прослідковується Т-супресорна спрямованість імунної відповіді.

Вперше основним ключовим моментом клінічного напрямку даної роботи визначено постулат про необхідність усунення проявів ендотеліальної дисфункції за рахунок додаткового залучення до складу комплексу лікувальних заходів донатора оксида азота, як універсального біологічного регулятора, в поєднанні з антиоксидантом і імуномодулятором, що призвело до позитивних наслідків у 80,4% спостережень.

Практична значимість

На підставі всебічного аналізу експериментальних напрацювань із співставленням результатів клініко-лабораторних, інструментальних і спеціальних методів досліджень встановлено особливу роль провідних патогенетичних механізмів, задіяних у реалізації клінічних проявів хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастритом та дуоденітом. На підставі цього дисертантом розроблено і апробовано ряд

методик для об'єктивної оцінки ступеню порушень захисних властивостей сироватки крові, ротової рідини та визначення вираженості проявів дистрофічно - запальних змін в тканинах пародонта. Зокрема, рекомендується використовувати визначення вмісту корпусних і термінальних моноцукрів в якості клініко - діагностичних та прогностичних тестів у дітей даної категорії.

Отримані результати дозволили рекомендувати практичним закладам охорони здоров'я застосовувати для усунення виявлених порушень лікувальну стратегію, спрямовану на покращення стану тканин пародонта за рахунок додаткового введення до складу лікувальних заходів донатора оксида азота «Цитраргініну», антиоксиданта «Альтану», імуномодулятора «Деринату», що в сукупності дає змогу визначити оптимальний варіант поєднання фармакологічних препаратів за конкретних умов.

Розроблений алгоритм ранньої діагностики та прогнозування перебігу хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастритом і дуоденітом дозволяє проводити динамічну оцінку клінічних проявів захворювання за допомогою запропонованих інформативних діагностичних критеріїв при умовах диспансерного забезпечення.

Результати дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», в практичну діяльність співробітників університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету МОЗ України; відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонтії ДУ «Інститут стоматології НАМН України», м. Одеса; ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ; нефрологічного відділення з ліжками для гастроентерологічних хворих КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня»; КУ «Запорізьська обласна клінічна дитяча лікарня»; КЗ «Харківська обласна дитяча клінічна

лікарня»; КЗ «Дніпропетровська міська дитяча стоматологічна поліклініка №1»; КЗ «Дніпропетровська міська дитяча стоматологічна поліклініка №2».

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота викладена на 285 сторінках принтерного тексту, проілюстрована таблицями, рисунками і побудована по традиційному плану. Складається із «Вступу», розділів «Огляд літератури», «Об'єкти і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, «Аналізу і узагальнення отриманих результатів», «Висновків», «Практичних рекомендацій», «Списку літератури». Бібліографія вміщує 405 джерел, із яких 277 кирилицею і 128 латиницею.

У «Вступі» визначено актуальність вибраного напрямку наукової роботи, чітко сформульовані мета і завдання, представлено відомості про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок, апробацію результатів дослідження, публікації.

«Огляд літератури» складається з 5 підрозділів, у яких в логічній послідовності викладені дані про епідеміологію хронічного катарального гінгівіту у дітей, звертається увага на його значну частоту та розповсюдженість, особливо серед пацієнтів із супутніми соматичними хронічними захворюваннями. Вагоме значення відводиться висвітленню причинних факторів, що обумовлюють чи сприяють його виникненню, детально представлені складові механізми патогенезу, які приймають участь у формуванні хронічного запалення в яснах та охарактеризовано клінічні прояви та закономірності його перебігу. Приділено значення і сучасним уявленням стосовно сприйняття ролі провідних пошкоджуючих патогенетичних чинників в реалізації їх негативного ефекту на рівні тканин пародонту.

Зокрема, третій підрозділ включає аналіз сучасних відомостей про значення азотистих метаболітів ротової рідини на органи і тканини порожнини рота та стан її мікробіоценозу. Висвітлено наукові думки

відповідно впливу продуктів обміну оксида азота на фізико-хімічні та біохімічні показники різних біологічних субстратів. І, як справедливо відмічає дисертант, взаємовідносини цих складових компонентів при захворюваннях тканин пародонту залишаються практично не вивченими.

Окреме місце відведене способам відтворення експериментальної моделі хронічної гастродуоденальної патології, адже за клінічних умов при наявності хронічного гастриту чи дуоденіту досить часто прослідковуються явища хронічного запалення і в тканинах пародонту. Механізм такого поєданого враження обумовлений як функціональними, так і морфологічними змінами, які виникають в окремих відділах шлунково – кишкового тракту під впливом багаточисельних пошкоджуючих чинників в тому числі і за присутності *Helicobacter pylori*.

За критичною оцінкою дисертанта всі відомі експериментальні моделі хронічного гастродуоденіту у дітей не задовольняють вимогам сучасних позицій стосовно їх фізіологічності та адекватності і вони переважно стосуються формування феномену гострого запалення слизової оболонки шлунку.

Підрозділ 1.5 присвячено детальному аналізу існуючих лікувальних та профілактичних заходів, які застосовуються при хронічному катаральному гінгівіті у здорових дітей і тих що мають супутню хронічну патологію окремих відділів шлунково- кишкового тракту. На превеликий жаль в повсякденній клінічній практиці не завжди в повній мірі враховуються складові патогенетичні механізми, що приймають участь у виникненні і прогресуванні запальних явищ в тканинах пародонту. Звідси неможливість зменшення їх кількості, нестійкість періоду ремісії, а інколи і незадовільність результатів комплексного лікування. Це обумовлює необхідність та важливість впровадження нових діагностичних тестів, розробки і впровадження патогенетичного обґрунтованих лікувально - профілактичних заходів, які б дозволили контролювати перебіг захворювання, своєчасно

попереджати рецидиви захворювання на чому і зосереджує увагу автор роботи в заключному резюме до даного розділу.

Розділ 2 « Об'єкти і методи дослідження » присвячено висвітленню методик, які використані при проведенні експериментальних, клінічних та спеціальних досліджень. Всі вони виконані у відповідності до існуючих Протоколів і етичних норм, задекларованих Хельсінською Всесвітньою медичною асоціацією з доповненнями, які були зроблені на 59-й Генеральній асамблеї цієї організації в 2008 році.

На підставі узагальнення результатів вивчення клінічної ситуації до наукової розробки було залучено 279 пацієнтів віком від 12 до 17 років. В залежності від наявності чи відсутності захворювань тканин пародонта і супутньої соматичної патології із них сформовано 3 групи спостереження. До першої включено 107 осіб, які мали пошкодження ясеневого краю, що поєднувалося з хронічним запаленням шлунку і дванадцятипалої кишки. У другу групу увійшло 90 пацієнтів з ізольованим враженням ясеневого краю, а контрольну склали 82 здорові дитини.

З метою встановлення ролі хронічного гастриту і дуоденіту у формуванні патологічних змін в структурі ясен, вираженості морфологічних порушень, вивчено біохімічні показники в їх гомогенатах та сироватці крові, зміни котрих можуть являтися пусковим моментом у виникненні хронічного гінгівіту і обумовлювати його подальше прогресування. Для цього були розроблені експериментальні моделі даних хронічних патологічних процесів з врахуванням недоліків існуючих класичних традиційних методів.

Клінічна частина роботи передбачала залучення до консультативної допомоги вузькопрофільних спеціалістів, застосування загальноприйнятих методик обстеження з метою встановлення параметрів стоматологічного статусу із залученням визнаних і апробованих часом оціночних маркерів.

Крім того, для об'єктивної оцінки ситуації проводили вивчення фізико-хімічних, біохімічних, імунологічних показників в периферійній

крові, ротовій рідині, визначали функціональну активність епітеліоцитів ясеневого краю із встановленням видового складу клітин та ступеню вираженості в них деструктивних змін. Досить детально, для сприйняття та відтворення за необхідності, описані методики розроблені автором особисто, пріоритетність яких підтверджено патентами і котрі мають досить важливе діагностично - прогностичне значення за умов наявності патологічних станів, що вивчались.

Представлена детальна інформація про фармакологічну спрямованість дії медикаментозних препаратів і розроблений обсяг лікувальних заходів, які базувалися на основі врахування результатів отриманих при проведенні експериментальної частини роботи з подальшою апробацією їх за клінічних умов. Дана стисла характеристика дослідних груп тварин та чітке розділення лікарських засобів, які застосовувалися як для лікування хронічного катарального гінгівіту, так і для хронічного гастриту та дуоденіту.

Розділ завершується відомостями про методи статистичної обробки, які були використані для узагальнення отриманих абсолютних цифрових значень показників, що вивчались.

Розділ 3 « Стан тканин пародонта, місцевих та загальних захисних механізмів у дітей при хронічному катаральному гінгівіті на фоні хронічного гастриту і дуоденіту» складається із трьох підрозділів, які присвячені підведенню підсумків клінічної частини роботи, проведеної на першому етапі.

Аналіз результатів обстеження, що стосується вивчення гігієнічного стану порожнини рота та пародонтологічного статусу, дозволив встановити незадовільний рівень гігієни на тлі присутності масивних над ясеневих нашарувань. Це супроводжувалось підвищенням кровоточивості ясен та позитивною пробою Писарева-Шилера.

В цитограмах мазків-відбитків визначалося превалювання клітин проміжної стадії їх диференціювання, що сприяло підвищенню десквамації епітелію та діapedезу елементів периферійної крові за межі епітеліального

шару і протидіяло фізіологічному відновленню епітелію ясен. На хронічний перебіг гінгівіту вказувало також зменшення кількості ядровміщуючих і без'ядерних з ороговінням епітеліальних клітин та підвищенням долі їх вмісту із ознаками патологічних змін.

Крім того, у цих дітей виявлено збільшення кількості епітеліоцитів, які мали здібність адгезувати на своїй поверхні *Candida albicans*, що вказувало на погіршення функціональної активності епітеліальних клітин, а сприяло цьому зниження рівня Рн в порожнині рота за рахунок кислотного рефлюкса.

Проведені дослідження дозволили встановити підвищення титру лізоциму в ротовій рідині на тлі зниження рівня секреторного імуноглобуліну А з вірогідною різницею зворотної кореляційної залежності між ними. Це, на думку дисертанта, може сприяти довготривалій персистенції мікробного компонента, який поглиблює клінічні прояви хронічного запалення в яснах.

Співставлення показників білково- вуглеводних комплексів, корпусних і термінальних моноцукрів дало змогу виявити порушення процесів біосинтезу глікопротеїнів в ротовій рідині, що проявлялося зменшенням концентрації гексозамінів, підвищенням вмісту фукози, сіалових кислот в їх складі та свідчило про зниження рівня захисних властивостей ротової рідини.

Узагальнюючи результати, викладені в пункті 3.2.3 дисертант звертає увагу на те, що для об'єктивної оцінки імунологічного потенціалу ротової рідини достатньо проводити визначення в ній лише рівня гексозамінів. Високий рівень нітратів та нітритів в ротовій рідині за недостатньої активності редуказних ферментів і підвищення концентрації уреазы являється ознакою виразності системного хронічного запалення в яснах, шлунку та дванадцятипалої кишки. Періодичний же рефлюкс кислого вмісту із шлунку в порожнину рота створює відповідні умови для активізації денітрифікації з порушенням процесу утворення оксида азота і його

метаболітів, що розцінюється дисертантом як прояв спрацювання адаптаційного механізму.

Дослідженнями також встановлено підвищений вміст малонового діальдегіду та рівня каталази при одночасному зниженню активності супероксиддисмутази в ротовій рідині, що засвідчує про відносну резервну компенсаторну спроможність за рахунок факторів антиоксидантного захисту на рівні порожнини рота.

Крім того, перебіг хронічного катарального гінгівіту у дітей з хронічним гастритом та дуоденітом супроводжується дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів із зменшенням абсолютних значень CD₃₊, CD₄₊ - клітин і підвищенням CD₈₊, CD₁₆₊ показників. Збільшення вмісту В-лімфоцитів, імуноглобулінів G і M в периферійній крові вказує на порушення активації гуморального ланцюга імунітету на тлі супресорної спрямованості дії Т-клітинної ланки. Високий титр циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові у дітей даної категорії вказує на присутність аутоімунного компонента, що до того ж супроводжується підвищенням функціональної активності нейтрофілів і окислювально-відновлювального потенціалу цих клітин.

Таким чином, дисертанту вдалося встановити багатофакторність патогенетичних механізмів, що приймають участь у взаємопов'язаному формуванні хронічного запалення в яснах, шлунку і дванадцятипалої кишки. Для підтвердження ролі деяких їх складових в реалізації клінічних проявів цих захворювань автор вирішив відтворити їх експериментальну модель, про що і йде мова в послідуєчому розділі.

Розділ 4 « Морфологічні і біохімічні зміни в яснах при експериментальному хронічному гастриті і дуоденіті» включає три підрозділи, в яких автор достатньо вагомо доводить важливість взаємозв'язку структурних змін у стравоході, шлунку, дванадцятипалої кишки, ясеневому краї на підставі дослідження з залученням вивчення морфологічної будови та

біохімічних порушень в крові та яснах при експериментальному хронічному гастриті і дуоденіті.

Експериментальна частина роботи проводилась поетапно, при чому перший етап її забезпечував попередню адаптацію тварин, а інший був базисним у відповідності до чого змінювався характер поведінки щурів, їх фізична активність, зовнішній вигляд, збільшувалась кількість побічних ефектів.

Характер морфологічних змін в тканинах ясен, слизовій оболонці стравоходу, шлунку і дванадцятипалої кишки після інтрагастрального доступу медичної жовчі залежав від тривалості її введення та харчового раціону щурів. Серією гістологічних досліджень виявлено нерівномірність товщини ясен, наявність проявів дискератозу і неповного ороговіння вже після першого етапу експерименту. Явища дистрофії в базальному шарі епітелію, присутність осередків фіброзу в яснах сприяли виникненню акантозу і папіломатозу та порушенню анатомічної структури судин мікроциркуляторного русла.

Слід підкреслити, що на час завершення другого етапу експерименту товщина епітелію зменшувалась в ділянці залягання шипуватих клітин, прослідковувалось просякання плазматичними клітинами сосочкового і сітчатого прошарків за рахунок порушення проникності судин.

Вивчення біохімічних показників в гомогенатах ясен та сироватці крові дозволило встановити, що в них відбувається накопичення гексозамінів і зменшення кількості глікопротеїнів, тим самим підтверджується нестабільність білково-вуглеводних комплексів. Виявлена надлишкова генерація первинних продуктів перикисного окислення ліпідів при різноспрямованій зміні ферментативної ланки антиоксидантного захисту – активність каталази підвищувалась, рівень супероксиддисмутази знижувався, що супроводжувалось посиленням окислювальної модифікації білків, створюючи таким самим умови для формування стану дефіциту вільних метаболітів оксида азота.

Як резюмує дисертант, зниження вмісту малонового діальдегіду та альдегідфенілгідрозонів, стабільний рівень кетонфенілгідрозонів, при одночасному підвищенні рівня каталази і метаболітів оксида азота у вивчаємих біологічних субстратах, беззаперечно вказує на ведучу роль самого оксида азота у визначенні рівня антиоксидантного захисту. Специфічність перерозподілу його стабільних метаболітів призводить до мінімізації вмісту їх в тканинах пародонта, що, в свою чергу, сприяє виникненню спазму і тромбозу капілярів, формуючи стан стійкої гіпоксії в тканинах ясен. Це наочно відображено в гіпотетичній схемі, яка представлена дисертантом, що до ролі каскадності порушень утворення оксида азота в патогенезі хронічного катарального гінгівіту.

В розділі 5 « Експериментальне обґрунтування лікування дистрофічно-запальних змін в яснах при хронічному гастриті і дуоденіті» матеріал викладено у трьох підрозділах. Виконання третього етапу передбачало можливість обґрунтування і екстраполяції розроблених за умов експерименту лікувальних комплексів в клінічні умови. Для проведення цієї важливої частини роботи задіяно 66 щурів, яких в залежності від групового різновиду фармакологічних препаратів, що застосовувалися для корекції виявлених порушень на загальному і місцевому рівні, було розділено на 5 підгруп. Узагальнення морфологічних і біохімічних результатів дослідження дозволили дисертанту прийти до слідуючих патогенетично обґрунтованих висновків.

Перша група тварин з індукованим хронічним гастритом і дуоденітом була виведена із експерименту відразу після його закінчення.

В другій групі із плацебо вдалося визначити розбалансування процесів поділу і диференціювання епітеліальних структур ясен, що свідчило про відсутність в них будь яких позитивних репаративних змін. Це відбувалося на фоні підвищення вмісту гексозамінів, зменшення глікопротеїнів і білка безпосередньо в тканинах ясен, що вказувало на катаболічну спрямованість всіх біохімічних процесів в цій групі щурів.

В третій підгрупі, де застосовувався лише антиоксидант, прослідковувалось посилення процесів ороговіння, сповільнення десквамації клітин і збільшення товщини епітелію переважно за рахунок шипуватого шару. Відбувалося відновлення функціонування судинного русла, що сприяло посиленню трофіки тканин пародонта. Лікування дозволило також знизити вміст гексозамінів, однак без будь яких позитивних зрушень рівня глікопротеїнів, що являлося наслідком наявності дистрофічних змін в яснах. Підвищення активності каталази і супероксиддисмутази в них не призвело до редукції процесів вільнорадикального окислення ліпідів, зате намітилась тенденція до підвищення рівня оксида азота.

В четвертій підгрупі щурів, де корекція проводилася антиоксидантом і донатором оксида азота, відновлювалася структура зернистого шару, посилювалась проліферативна активність базального і шипуватого. Все це відбувалося на тлі збільшення площі функціонуючих кровоносних судин. Їх поєднання дозволило також нормалізувати рівень гексозамінів, глікопротеїнів і блокувати надлишкове утворення продуктів перикисного метаболізму, за умов відновлення кровотоку в мікроциркуляторному руслі.

В гомогенатах ясен щурів п'ятої підгрупи, де до складу лікувальних заходів було залучено антиоксидант, донатор оксида азота і препарат кальцію, спостерігалось потовщення епітелію за рахунок активізації клітин шипуватого шару. Проте зернистий шар був потоншений, а базальний - представлено двома рядами клітин, що вказувало на пролонгацію порушень процесу диференціювання структурних елементів епітеліального шару. Вміст гексозамінів і глікопротеїнів в сироватці крові та яснах не різнився від показників до лікування. Активність каталази та наявність метаболітів оксида азота залишалися підвищеними, як і рівень малонового діальдегіду. Показники фрагментації білкових молекул залишалися на висхідному рівні, що вказувало на збереження катаболічної спрямованості біохімічних реакцій в цій групі тварин.

Всебічний аналіз новітніх наукових досягнень, а також результати особистих клініко-експериментальних досліджень дозволили автору в подальшому внести суттєві доповнення в схему комплексного лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, що хворіють на хронічний гастрит і дуоденіт.

Розділ 6 « Ефективність комплексного лікування дітей з хронічним катаральним гінгівітом на фоні хронічного гастриту і дуоденіту» має два підрозділи, які присвячено підсумкам завершального періоду клінічної частини роботи.

В першій групі дітей, у яких хронічний катаральний гінгівіт поєднувався з хронічним гастритом і дуоденітом лікувальний комплекс складався із «Альтану», «Цитраргініну» і 0,25% розчину «Деринату» для аплікацій. Друга група, соматично здорові діти з хронічним катаральним гінгівітом, отримували «Кверцетин», «Кальцій D₃ Нікомед» і розчин «Деринату».

Вивчення індексів гігієни і парадонтологічного статусу по завершенню курсів лікування дозволило встановити у дітей першої групи виражений клінічний ефект, однак їх показники не досягали контрольних величин, що вказувало на необхідність продовження відповідних заходів в цій групі. Аналогічні дослідження, проведені в другій групі дозволили встановити відсутність запальних явищ в ясеневому краї.

В цитограмах мазків – відбитків обох груп дітей спостерігалось підвищення наявності зрілих клітин епітелію і зменшення дистрофічно – видозмінених, засвідчуючи тим самим синхронізацію процесів проліферації та диференціації епітеліальних клітин. Значно знижувалася кількість поліморфноядерних лейкоцитів і лімфоцитів та адгезивна активність мікроорганізмів.

Прослідковувалась позитивна тенденція у відновленні складу глікопротеїнів та їх складових, лізоциму і секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині. Крім того, у них значно зростав вміст в ній гексозамінів,

сіалових кислот і фукози на фоні підвищення корпусних моноцукрів. На цей період обстеження рівень загальних глікопротеїнів і загального білка досягав рівня контрольних величин в другій групі, за відсутності такої тенденції у хворих першої групи, особливо це стосується білкового компоненту ротової рідини.

Лікування, що проводилось в обох групах спостереження, не призвело до нормалізації показника уреазі, однак при цьому відбулися різнонаправлені зміни активності нітрат – нітритредуктазного комплексу ферментів, що призводить до зниження кількості нітритів. Підвищене утворення при цьому оксиду азоту в ротовій рідині сприяло зниженню явищ гіпоксії і відновленню регуляції процесів перикисного окислення ліпідів в обох групах пацієнтів.

Проведені заходи супроводжувались також повною стабілізацією показників специфічної та неспецифічної резистентності організму, однак співвідношення Т/В лімфоцитів в першій групі спостереження значно не відрізнялося від висхідних величин, що вказувало на значні порушення у співвідношенні клітинного і гуморального ланцюгів імунітету. Зате динаміка показників гуморального імунітету обох груп спостереження засвідчила досить високі її адаптаційні можливості, на що вказувало зниження активності утворення аутоантитіл і показника оксидазної активності лейкоцитів.

Отримані результати експериментальних, клінічних досліджень дозволили дисертанту визначити провідні ланцюги патогенезу хронічного катарального гінгівіту у дітей, що протікає на фоні хронічного гастриту і дуоденіту та встановити для нього нові інформативні діагностичні критерії. Це дозволило розробити і запровадити в повсякденну клінічну практику лікувальний комплекс для цієї категорії хворих, який дозволив досягти стійкої ремісії у 80,4% дітей протягом року, за умов проведення його двічі на рік.

« Аналіз і узагальнення отриманих результатів » підводять підсумок наукових напрацювань, наведених в основному змісті роботи. Автор переконливо та аргументовано наводить порівняння результатів експериментальних досліджень та дані стосовно ефективності запропонованих лікувальних заходів в групах дітей з хронічним катаральним гінгівітом, який протікає на фоні хронічного гастриту і дуоденіту.

Справедливо фігурують в цій ситуації і більш переконливо діагностично-прогностичні тести, розроблені особисто дисертантом, які дозволяють об'єктивно охарактеризувати клінічні прояви перебігу запалення в яснах. Як маркери, які входять до складу сироватки крові та ротової рідини, вони свідчать про вираженість змін і характеризують активність реакції відповіді організму на наявність хронічних патологічних процесів в різних відділах шлунково-кишкового тракту.

Проведення співставлення особистих наукових напрацювань в різних клінічних групах та зроблені висновки дозволили констатувати факт присутності ряду переваг проведеного наукового дослідження і засвідчили високу ефективність запропонованого авторського методу комплексного лікування хворих з поєднанням даних нозологічних форм захворювань. Свідченням тому слугувало покращення стоматологічного статусу, фізико-хімічних, біохімічних показників в сироватці крові і ротовій рідині в найближчі та віддалені терміни спостереження.

Висновки і практичні рекомендації логічно витікають із основного змісту дисертації, відповідають отриманим результатам, меті і поставленим завданням.

Автореферат відображає суть роботи, а основні напрацювання висвітлені в 30 наукових роботах, одна із яких монографія, 20 статей опубліковано у вітчизняних фахових виданнях, 5 - в зарубіжних і одна у збірнику наукових праць. Отримано 3 деклараційні патенти на корисну модель.

Дослідження являються перспективними для подальшого впровадження в дитячих стоматологічних і гастроентерологічних лікувальних закладах, а матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані для написання учбових посібників, методичних рекомендацій, інформаційних листів та оформлення нововведень. Крім того, вони оприлюднені на наукових зібраннях, впроваджені в роботу практичних закладів охорони здоров'я та в учбовий процес.

Зауваження

1. До змісту назви роботи доцільно б було включити інформацію про те, що мова йде саме про хронічну форму гастриту і дуоденіту.
2. В меті дослідження не вказано про необхідність корекції ініціальних порушень і в крові, а не тільки в ротовій рідині та яснах.
3. Наводячи властивості «Альтану» і «Цитраргініну» не завадило б вказати до яких фармакологічних груп вони відносяться, а також зазначити, що активною діючою складовою «Деринату» являється саме дезоксирибонуклеїнат натрію.
4. Характеризуючи фармакологічні властивості саме цих препаратів слід було б в розділі «Огляд літератури» зробити більш розширене посилання на літературні джерела стосовно їх позитивних властивостей, які вже науково підтверджені, а не обмежуватися декількома працями.
5. На наш погляд, більш раціональним являється висвітлення, в першу чергу, питань стосовно загального лікування гастродуоденальної патології, адже вона є базовою, а потім акцентувати увагу на корекції стоматологічного статусу (підрозділ 2.3 – стор.62).
6. Не слід було б повторювати посилання в розділах дисертації (наприклад розділ 3 – стор. 67) відповідно деяких висловлювань і поглядів, які вже частково представлені в «Огляді літератури», а викладення матеріалу в них необхідно розпочинати з констатації фактів по суті.

7. В пункті 3.2.3 – стор.78, де мова йде про захисні фактори ротової рідини, при викладенні змісту на перше місце винесено розсуди про складові механізми, що приймають участь у формуванні імунологічного потенціалу порожнини рота. На нашу думку достатнім являлось би представлення цього в тому вигляді, як Ви зробили це у заключному резюме по розділу 3.
8. Більш стилістичним слід вважати підпис під рисунком 4.1– стор.102 і т.д. по тексту, наприклад «Мікрофотограма стравоходу....», а не просто «Гіперкератоз стравоходу...». Не завадило б вказати на мікрофотограмах і позначення тих структур, про які йде мова з подальшим описом морфологічних змін.
9. Доцільно було б розширити обсяг практичних рекомендацій та більш детально конкретизувати їх зміст.

Запитання

1. Чи достатньо кількості ротової рідини в об'ємі 2,5-3,5мл, як вказано у Вас в розділі 2, для проведення того переліку досліджень, які проводилися?
2. Чи можливо лише шляхом легкого притискання фрагменту ластика до слизової оболонки ясеневого краю отримати клітини шипуватого шару?
3. Як Ви вважаєте, чи не було перевищено дозування стосовно антиоксидантної спрямованості «Альтану» і «Цитраргінину» при сумісному застосуванні за рахунок сумації дії тих активних компонентів, що входять до їх складу?
4. В яких випадках Ви, разом з гастроентерологами, призначали «Церукал», а коли «Мотіліум», адже точки прикладання їх різні, як і рівень регуляції антирефлюксного ефекту?

Висновок

Дисертаційна робота Романенко Олени Григорівни «Хронічний катаральний гінгівіт у дітей з гастритом і дуоденітом (патогенез, діагностика та лікування)» являється завершеною науковою працею, виконаною за

консультативної участі доктора медичних наук, професора Ковач Ілони Василівни, в якій на підставі всебічного аналізу проведених експериментальних, клінічних, лабораторних та спеціальних методів дослідження здобувач розробив новий науковий напрямок, який стосується можливостей медикаментозної патогенетично спрямованої корекції метаболічних, імунологічних, гемомікроциркуляторних порушень в сироватці крові, ротовій рідині, яснах при хронічному катаральному гінгівіті у дітей, хворих на хронічний гастрит і дуоденіт за рахунок додаткового залучення до складу комплексу лікувальних заходів донатора оксида азота, що сприяє стабілізації структурних елементів тканин пародонта.

Робота виконана на сучасному методологічному рівні, з високим ступенем технічного забезпечення відтворення експериментальної моделі, що надає вагомості її науковій новизні, теоретичному і практичному значенням. Значний обсяг клінічних спостережень за тематичними хворими та залучення достатньої кількості сучасних високоінформативних методів дослідження ґрунтовно доповнюють зміст роботи.

Використання новітніх комп'ютерних технологій та прикладних програм для статистичної обробки отриманих цифрових результатів досліджень забезпечують об'єктивність та достовірність висновків і практичних рекомендацій, що надають вичерпну інформацію стосовно визначення шляхів тактичного підходу щодо ведення хворих цієї категорії.

Основні наукові напрацювання висвітлені в авторефераті, монографії, 20 публікаціях у фахових виданнях, в 5 закордонних і однієї статті у збірнику наукових праць. Отримано 3 патенти на корисну модель, які засвідчують пріоритетність наукової новизни дослідження. Оприлюднення окремих розділів та положень дисертаційної роботи на наукових зібраннях різного рівня на теренах України, впровадження їх в клінічну практику, використання в навчальному процесі вказують на вагомість досягнень.

Вище викладене дозволяє констатувати, що дисертаційна робота Романенко Олени Григорівни «Хронічний катаральний гінгівіт у дітей з

гастритом і дуоденітом (патогенез, діагностика та лікування)» за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам пункту 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінетів Міністрів України від 24.07.2013 р. за № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.22. – стоматологія

Офіційний опонент,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри дитячої хірургічної
стоматології ВДНЗУ «Українська
медична стоматологічна академія», м. Полтава


Ткаченко П.І.

Підпис професора Ткаченко П.І., засвідчую
Вчений секретар, доцент


Філатова В.Л.

