

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Елизаровой Валентины Михайловны на диссертационную работу Успенской Ольги Александровны «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.099.01 при ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России по специальности 14.01.14.- «Стоматология»

Актуальность темы диссертационной работы

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит - хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта, характеризуется появлением афт и частыми обострениями.

В настоящее время имеется достаточно много разноплановых исследований хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС), в том числе о роли инфекционного фактора в его развитии.

Существует нейрогенная, иммунная, инфекционно-аллергическая теории его происхождения. Ряд авторов отмечает значимость желудочно-кишечной патологии в этиологии ХРАС. Другие ученые склоняются в пользу эндокринной теории или ведущей роли иммунологической реактивности и резистентности организма. Происходит нарушение реактивности, сенсibilизации организма, что проявляется в повышении чувствительности к протее, стафилококку, стрептококку, кишечной палочке.

В течение последних лет наблюдается неуклонный рост и развитие осложнений хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Однако, этиология и патогенез этого заболевания до сих пор остаются до конца не изученными, и больные ХРАС продолжают страдать от частых и плохо поддающихся лечению рецидивов.

Не менее актуальной проблемой на сегодняшний день остается урогенитальная инфекция, оказывающая неблагоприятное воздействие не только на качество жизни пациентов, но и на демографические показатели в целом, нередко осложняясь нарушением репродуктивной функции. В настоящее время с проблемой урогенитальной инфекции приходится сталкиваться специалистам различных направлений. Среди докторов, которые и непосредственно соприкасаются с данной проблемой, нередки врачи-стоматологи, так как именно они сталкиваются с проявлениями урогенитальной и других инфекций в ротовой полости. Известны случаи выявления хламидии трахоматис, микоплазмы хоминис и уреоплазмы уреалитикум, кандиды альбиканс в ротовой полости. В связи с этим было бы интересно провести клинико-лабораторные параллели наличия урогенитальной инфекции и рецидивирования ХРАС у пациентов. Не менее важно проанализировать, с какими еще факторами связано рецидивирование ХРАС. Все эти вопросы в настоящее время требуют выяснения с использованием комплексных и фундаментальных методов. Поэтому на данном этапе назрела необходимость в проведении детального комплексного исследования ХРАС. Ассоциированного с урогенитальной инфекцией, с подробным изучением особенностей гормонального, иммунного статуса, разноплановых исследований крови и смешанной слюны, последующего объективного обобщения полученных данных с целью разработки современных принципов патогенетической терапии данной патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, можно с уверенностью назвать научно обоснованными, поскольку они исходят из данных, полученных при анализе результатов клинических и лабораторных исследований с использованием современных диагностических лабораторных методик. Полученные автором результаты достоверны и убедительны, выводы и рекомендации полностью аргументированы и соответствуют содержанию диссертации.

Новизна исследования и полученных результатов

Вопрос о научной новизне данной работы тесно связан с актуальностью комплекса проблем, рассмотренных в диссертационном исследовании. Автором представлен оригинальный анализ работ зарубежных и отечественных авторов, позволяющий получить широкое систематизированное представление о проблеме рецидивирующего афтозного стоматита и урогенитальной инфекции. Установлены патогенетические звенья ХРАС, ассоциированного с урогенитальной инфекцией, при формировании бесплодия, связанного с хроническими воспалительными процессами в системе репродукции.

Определены возбудители, имеющие наиболее важное значение в этиологии ХРАС.

Изучено влияние вирусного компонента на патогенез воспаления в ротовой полости больных ХРАС и урогенитальной инфекции.

Выявлены особенности иммунного ответа и гормонального статуса больных ХРАС в сочетании с урогенитальной инфекцией при бесплодии на лечение стандартными схемами, применяемыми для терапии ХРАС и урогенитальной инфекции.

Определено, что применение стандартных схем терапии без предварительной оценки иммунного и гормонального статуса больных способствует углублению вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с нарушениями гормонального статуса, а патогенетически обоснованное лечение с помощью «эплана», «атаракса» и «галавита» снижает частоту рецидивов, не дает побочных реакций и осложнений, в том числе аллергических и аутоиммунных реакций.

Определены биохимические и иммунологические показатели ротовой жидкости и крови, их взаимосвязи, которые подвержены изменениям при ХРАС и факторы, которые способствуют развитию ХРАС при урогенитальной инфекции.

Дано патогенетическое обоснование для местного применения препарата «эплан» при лечении воспалительных проявлений разной локализации у больных ХРАС и урогенитальной инфекцией в сочетании с иммуномодулирующим препаратом «галавит» и препаратом «атаракс» для повышения эффективности этиопатогенетической терапии ХРАС на фоне урогенитальной инфекции.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные автором диссертации результаты имеют большое теоретическое и практическое значение. В работе представлены данные по исследованию различных биосубстратов и методов диагностики урогенитальной инфекции в ротовой полости и в урогенитальном тракте у больных ХРАС и определены наиболее предпочтительные. Автором доказана необходимость индивидуального подхода и тщательного анализа показателей при определении гормонального статуса у женщин с ХРАС при урогенитальной инфекции и при бесплодии. Установлено, что применение в комплексном лечении у больных ХРАС «эплана» сопровождается элиминацией условно-патогенной урогенитальной инфекции, часто без применения антибиотиков и гормонов. Наиболее эффективно и

патогенетически обосновано у больных ХРАС и урогенитальной инфекцией местное применение препарата «эплан» в сочетании с использованием препаратов «галавит» и «атаракс».

Результаты работы могут быть использованы в учебном процессе на стоматологических факультетах высших учебных заведений, а также при лечении пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 275 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, обзор литературы, материалы и методы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературных источников состоит из 306 работ, из них 35 отечественных и 271 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 18 рисунками и 63 таблицами.

Обзор литературы занимает 39 страниц и состоит из 2 подглав. Глава написана с использованием большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. В этой главе представлены различные теории развития ХРАС. За последние 15 лет распространенность этого заболевания в России не изучалась.

Согласно современным представлениям, ведущей концепцией патогенеза ХРАС является иммунная теория развития заболевания, позволяющая возникновение патологических элементов связать с нарушением клеточного и гуморального иммунитета, как местного, так и общего (И.М. Рабинович 1998г.).

Хорошо и подробно представлены различные методы лечения ХРАС. Их много.

Более скромно глава освещает современные представления об урогенитальной инфекции.

Подробно описан хламидиоз, который протекает бессимптомно, но обладает высокой патогенностью для репродуктивной функции.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание всех используемых в исследовании методик и материалов.

Работа выполнена на базе медицинских учреждений Нижнего Новгорода.

Проводилось клиническое обследование 1500 женщин с гинекологическими заболеваниями на предмет диагностики стоматологической патологии, из которых в исследование были включены данные обследования 1000 женщин в возрасте 25-35 лет с ХРАС, ассоциированным с урогенитальной инфекцией, 500 практически здоровых женщин были включены в группу контроля. Больные (300 женщин) в зависимости от применяемых методов лечения были рандомизированы на 3 группы по 100 женщин в каждой: I группа (лечение включало Галавит, Атаракс, Эплан); II группа (лечение включало Галавит, Атаракс, солкосерил дентальная адгезивная паста); III группа, группа сравнения. Общее лечение включало применение традиционных схем, в местном лечении на афты наносили солкосерил дентальную адгезивную пасту.

Всем обследуемым женщинам был проведен комплекс гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий. Проводили комплексную оценку стоматологического статуса.

Для диагностики урогенитальной инфекции (N=1000) применяли иммуноферментный анализ (ИФА) (использовали иммуноферментный анализатор «Stat fax 2100», США; Вангер автомат «Stat fax 2600», США; шейкер-миксер «Sry Line», Латвия), ПЦР реального времени (оборудование фирмы «Corbett Research», Австралия, комплекс «Термоциклер Rotor Gene 3000»; тест системы НПФ «ДНК-Технология»); бактериологический посев, а также реакцию прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Проводили исследование ротовой жидкости, соскобов эпителия из урогенитального тракта и крови.

Для исследования уровней гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола и др.) применяли

радиоиммунохимический и иммуноферментный метод, в которых использовались наборы DRG-Германия.

Для определения биохимических показателей применяли анализатор биохимический автоматический CA 180 FURUNO производство «FURUNO ELECTRIK CO», LTD Japan.

Исследование биохимических и иммунологических показателей ротовой жидкости. Определение уровня сиаловых кислот в ротовой жидкости производили методом E.L. Hess с соавт.; активность щелочной фосфатазы – методом Бессея, Лоури, Брока; количества общего кальция – по цветной реакции с о-крезолфталейнкомплексом (о-КФК); концентрацию неорганического фосфора - методом С.Н. Fiske & L. Subbarow.

Проводили исследование уровня секреторного иммуноглобулина А (SIgA), а также коэффициента сбалансированности факторов местной защиты (Ксб.), разработанного В.Г. Дорофейчук и Н.И. Толкачевой с соавт. (1987г.). Определение секреторного SIgA и сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA) в ротовой жидкости проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле – G.Mancini, A. Carbonara (1965) с использованием методических рекомендаций Е.В. Чернохвостовой, С.И. Гольдерман (1975). Определение лизоцима в ротовой жидкости проводили с использованием фотонейфелометрического метода (В.Г. Дорофейчук, 1968).

Выбранные для исследования материалы позволяют автору решить поставленные задачи, а выбранные методы являются современными и обоснованными.

Результаты собственных исследований и их обсуждение изложены в 6 главах на 139 страницах, в которых автор всесторонне обосновывает и доказывает результаты своей работы. Автором подробно изложены: особенности проявлений ХРАС у обследуемых больных, выявлена взаимосвязь ХРАС с урогенитальной инфекцией при бесплодии и у здоровых лиц, представлены результаты иммунологического обследования и гормонального фона, описаны результаты биохимических показателей крови

и ротовой жидкости, а также групповой принадлежности крови, предложена и обоснована с применением клинико-лабораторных методов наиболее эффективная схема лечения больных ХРАС, ассоциированным с урогенитальной инфекцией.

Результаты применения атаракса, галавита и эплана в комплексном лечении ХРАС. Проведенное комплексное стоматологическое обследование, последующее лечение и наблюдение на протяжении 12 месяцев 300 женщин с ХРАС при наличии урогенитальной инфекции свидетельствуют, что динамика жалоб больных напрямую связана с процессами эпителизации элементов поражения на слизистой оболочке полости рта. Так, в III группе обследуемых к 10 дню наблюдения отмечалась полная эпителизация афт и выздоровление больных. Во II группе сроки сокращались до 6 дней.

Тогда как в I группе эпителизация элементов наступала уже на 4 день наблюдения.

Наблюдение больных в течение 12 месяцев после полного курса лечения позволило констатировать длительную ремиссию. В I группе рецидива развития афт не было выявлено. Во II группе рецидив возник через 10 месяцев после лечения. В III группе афтозные элементы появлялись через 3,4, 6, 9 месяцев после проведенного курса лечения.

Таким образом, применение галавита, атаракса и местное использование эплана на афтозные элементы у больных ХРАС при наличии урогенитальной инфекции в комплексном лечении оказалось наиболее эффективным.

Взаимосвязь ХРАС с урогенитальной инфекцией при бесплодии и у здоровых женщин. При обследовании больных ХРАС на наличие урогенитальной инфекции с использованием современных методик и различных биосубстратов оказалось, что среди возбудителей урогенитальной инфекции у женщин с ХРАС преобладают хламидия трахоматис, микопlasма хоминис и уреapлазма уреалитикум. При этом наиболее информативной оказалась ПЦР-диагностика по сравнению с посевом и ПИФ ($p < 0,01$).

Основным патогенетическим фактором рецидивирования инфекции при ХРАС является иммунодефицит Т-клеточного и В-клеточного звеньев, имеющий индивидуальные особенности и значительный разброс показателей у каждой больной с ХРАС, который вызывает нарушения функций полиморфноядерных лейкоцитов, в том числе возможность осуществлять фагоцитоз возбудителей, что способствует их персистенции, размножению и активному распространению лимфогенным и гематогенным путями по всему организму. При этом наиболее выраженные изменения отмечались при хламидиозе.

Взаимосвязь ХРАС и урогенитальной инфекции на примере папилломавирусной инфекции. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) представляет собой одну из наиболее часто встречающихся инфекций урогенитального тракта вирусной этиологии. Анализ результатов выполненного исследования у больных ХРАС в случае отсутствия каких-либо изменений со стороны урогенитального тракта (латентная ПВИ) в соскобах цервикального эпителия у 41 % обследованных были выявлены вирусы папилломы человека (ВПЧ) 18 и 16 типов. У 38% больных выявлен ВПЧ высокого онкогенного риска.

Урогенитальная инфекция у больных с ХРАС при ряде неблагоприятных факторов усугубляет имеющийся иммунодефицит, способствуя развитию персистенции, в частности, ВПЧ. А при активизации параметров иммунной системы возможна элиминация ВПЧ с эпителия урогенитального тракта.

Таким образом, при выявлении у женщин ХРАС. необходимо проведение подробного детального клинического и лабораторного обследования с целью диагностики инфекции и (или) воспалительного заболевания урогенитального тракта для профилактики или ранней диагностики рака шейки матки, и, одновременно с этим, при своевременной терапии выявленной инфекции и воспалительных процессов, профилактика рецидивов ХРАС.

Гормональные сдвиги у больных с ХРАС разнонаправленны как при урогенитальной инфекции, так и при бесплодии, достоверно ($p < 0.001$) отличаясь от контроля. Нередко обнаруживается гипотиреоз. Особенно выраженные сдвиги наблюдаются при рецидивах ХРАС.

ХРАС, отягощенный урогенитальной инфекцией, усугубляет нарушения со стороны иммунной системы, что формирует порочный круг, снижая эффективность как общей, так и местной терапии.

Местное применение препарата «эплан» в сочетании с галавитом и агараксом при наличии местных воспалительных изменений различной локализации у женщин с ХРАС на фоне урогенитальной инфекции достоверно более эффективно, чем применение других схем, включающих антигистаминные, поливитаминные препараты и солкосерил дентальную адгезивную пасту.

Полученные автором данные изложены подробно, отличаются необходимой новизной. Главы написаны очень обстоятельно, результаты подтверждаются рисунками, таблицами и статистическими данными.

В главе 9 «Заключение» автор подводит итоги, проводит анализ полученных результатов. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации вполне обоснованы, соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из полученных результатов клинико-лабораторных исследований, имеют большую практическую ценность.

Результаты диссертационной работы достаточно полно отражены в 35 публикациях, из которых 19 – в журналах, рецензируемых ВАК и 1 монография, представленных в автореферате. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Замечания:

В больших главах результатов собственных исследований «Оценка иммунного статуса», «Оценка гормонального статуса» и др., хотелось

бы, чтобы автор делал небольшое исчерпывающее заключение по главе.

Имеются повторы описания групп исследования.

Вопросы:

Как и чем отличаются исследования возбудителей в крови и в смешанной слюне?

Как меняются иммунологические показатели при лечении ХРАС на фоне урогенитальной инфекции?

Заключение

Диссертационная работа О.А. Успенской на тему «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции» является оригинальным, профессионально выполненным, обладающим научной новизной и практической значимостью исследованием. Полученные новые фундаментальные данные по проблеме рецидивирующего афтозного стоматита, ассоциированного с урогенитальной инфекцией, позволяют осветить вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания и найти оптимальные способы решения проблемы ХРАС с использованием современных диагностических методов исследования и медикаментозных препаратов. Работа может считаться законченным квалификационным трудом, содержащим новое решение проблемы рецидивирующего афтозного стоматита.

Диссертация Успенской Ольги Александровны «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук
медицинских наук по специальности 14.01.14.-«стоматология». Все
вышеизложенное позволяет считать, что автор диссертации Успенская
Ольга Александровна заслуживает присвоения ученой степени доктора
медицинских наук.

Профессор кафедры детской стоматологии
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет»
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Елизарова В.М.

Подпись Елизаровой В.М. заверяю,
ученый секретарь ГБОУ ВПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

___/___/2015 г.

ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел. 8(495)609-67-00, e-mail: msmsu@msmsu.ru