

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Леонида Макаровича Цепова о диссертации *Успенской Ольги Александровны* «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.099.01 в ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России по специальности 14.01.14 – стоматология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Известно, что болезнь (за исключением острой травмы) не возникает внезапно. Она развивается через более или менее длительные стадии донозологических и преморбидных состояний. Переход от здоровья к болезни рассматривается как процесс постепенного снижения способности организма приспосабливаться к изменениям окружающей среды.

Всегда считалось, что болезни по своему происхождению и механизму отграничены друг от друга. Этот подход и теперь применяется при нозологическом описании болезней. Поэтому в медицине утвердился принцип монокаузальности. В соответствии с ним для каждой болезни должна существовать своя отдельная причина. Этот принцип особенно четко стали выражать в инфекционной патологии. Возник своеобразный «бактериологический этиологизм».

Этиология хронического рецидивирующего афтозного стоматита пока остается невыясненной. Ведущий фактор в возникновении и развитии этого заболевания окончательно не установлен и остается предметом изучения. Обсуждаются различные концепции, в том числе и лежащие в основе аутоиммунной реакции, особенно на фоне различных провоцирующих факторов (алиментарных, гормональных, стрессовых, лекарственных и т.п.).

Нет болезней недетерминированных. На фоне своеобразной «дырявой крыши», которой (по разным причинам, в первую очередь – из-за снижения резистентности тканей, иммунологического дисбаланса) становятся слизистые оболочки разных областей тела человека, различные патогенные факторы, усиливающие взаимное негативное действие, у лиц с наследственно-конституциональной предрасположенностью к заболеваниям происходит «срыв» надежных прежде механизмов, обеспечивающих автоматизм функционирования и саморегуляцию деятельности организма в целом, полости рта и слизистой оболочки, в частности.

Как известно, «**этиология отвечает на вопрос, почему, патогенез – на вопрос, как развивается процесс**» [Давыдовский И.В., 1962]. Тенденция отождествлять между собой этиологию и патогенез («этиопатогенез») – это терминологический гибрид («кентавр»), не обоснованно используемый в научной медицинской литературе [Циммерман Я.С., 2011].

И.В. Давыдовский более полувека тому назад (1962) подчеркивал, что в таком сложном биологическом явлении как воспаление один единственный фактор не может быть всей причиной; он лишь - *необходимая часть* причины. Животный мир, в том числе и человек, окружен миром микробов. «Между микробами и высшими организмами существует не только *постоянная* связь, но и *связь внутренняя*, необходимая и в то же время *изменчивая* в ходе эволюции» (И.В. Давыдовский (1962; стр. 31).

Важнейшей особенностью полости рта является то, что происходящее в ней осуществляется в присутствии микробов. Микроб как таковой сам по себе не является причиной болезни. Некоторые авторы [Одинцов Ю.Н., Перельмутер В.М., 2002] полагают, что заболевание с его характерными клиническими проявлениями не является необходимым звеном в биологическом цикле популяции патогенных бактерий. Причиной заболевания микроб становится (или может стать) *лишь во взаимодействии* с макроорганизмом [Царегородцев Г.И., 2003]. В природе нет так называемых чистых биосистем, а подавляющее большинство явлений, наблюдаемых в естественных условиях, - результат жизнедеятельности различных ассоциаций микроорганизмов, которые, взаимодействуя, способны преодолевать барьер естественной резистентности организма к определенным видам патогенов, депрессивно воздействовать на иммунную систему организма. Вместе с тем, следует отметить, что **никакие процессы, закрепленные эволюцией, не могут быть направлены во вред живым существам.** В связи с этим «теория нападения и борьбы микробов с макроорганизмом» приходит в противоречие с биологическим смыслом [Фейгельман С., 1997]. Считается, что инициирует взаимодействие с микробами сам макроорганизм, а заболевание развивается тогда, когда активность факторов, способствующих размножению микробов в организме, превышает активность иммунологических механизмов защиты.

Некорректным мог бы быть вопрос: что является причиной – тот или иной фактор или их взаимодействие? Ответ предполагается вполне корректным: *взаимодействие* фактора (факторов) с организмом в конкретных условиях его развития. Причина необходима, но недостаточна для возникновения следствия (болезни). Наличие свыше 500-700 видов штаммов микроорганизмов во рту, возможность их сочетанного действия, изменчивость состава сапрофитной микрофлоры представляет значительные трудности при оценке роли бактерий как этиологического и патогенетического факторов в развитии и дальнейшем прогрессировании воспаления слизистой оболочки.

В отличие от патогенетических этиологические факторы безграничными быть не могут. Большинство исследователей склоняется к пониманию взаимозависимости двух блоков факторов риска: внешних (средовых) и внутренних, связанных с организмом человека. Известно [Решетников А.В., 2005], что в окружающей человека среде обнаружено более 6 млн «вредностей», число которых возрастает ежегодно на 5-6 тысяч.

И в данной ситуации *этиологию* можно рассматривать как *частный случай причинности* – «критическую массу» факторов, известных в отношении конкретной нозологической формы применительно к конкретному лицу.

Популяции микроорганизмов полости рта рассматриваются как всегда экологически адекватные, морфологически и физиологически *непрерывно* *меняющиеся* саморегулирующиеся живые системы. Эти системы – наиболее древние образования по сравнению, например, с ротовой жидкостью. Они получили новые условия для своей жизнедеятельности, благодаря снижению защитных свойств организма человека и, в частности, полости рта. **Активизация эндогенной микрофлоры, ранее существовавшей в организме человека по принципу мутуализма (полезности) или комменсализма (нахлебничества) – завершающий этап снижения иммунобиологической защиты и формирования заболеваний.**

В свете изложенного можно говорить не только и не столько об этиологической роли микрофлоры полости рта в возникновении воспалительных заболеваний СО рта, а скорее – о «*патогенетической причастности*» отдельных представителей микрофлоры к реализации **конкретных этапов развития такого воспаления.**

Проблема этиологии воспалительных заболеваний органов и тканей рта у человека – одна из важнейших в клинической и профилактической стоматологии. Без понимания этиологии и патогенеза этих заболеваний невозможны ни эффективная терапия, ни профилактика, ни прогноз этих заболеваний. Стоматологам за прошедшие десятилетия приходилось неоднократно сталкиваться с необоснованными рекомендациями, зачастую сводящимися к консервативной (чаще - медикаментозной) монотерапии и, как правило, полностью игнорирующими другие виды лечебных вмешательств.

В связи с этим, актуальность проведенного О.А. Успенской исследования обусловлена необходимостью исследовать этиопатогенетические особенности хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС), ассоциированного с урогенитальной инфекцией, для обоснования выбора методов его комплексной терапии

Смелость и широта взгляда на проблему вызывают уважение к исследователю. Сама тема диссертационного исследования характерна именно для докторской диссертации.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационная работа содержит в себе несколько важных элементов, характеризующих её **новизну**. Это – 1) исследование, в котором: впервые на основании многолетних исследований представлена комплексная характеристика сочетанной патологии (ХРАС при урогенитальной инфекции) у бесплодных и плодовитых женщин; 2) впервые установлены патогенетические звенья ХРАС, ассоциированного с урогенитальной

инфекцией, при формировании бесплодия, связанного с хроническими воспалительными процессами в системе репродукции; 3) впервые определены возбудители, имеющие наиболее важное значение в этиологии ХРАС; 4) впервые изучено участие вирусного компонента в патогенезе воспаления СО ротовой полости больных ХРАС с урогенитальной инфекцией; 5) впервые выявлены особенности иммунного ответа и гормонального статуса больных ХРАС в сочетании с урогенитальной инфекцией при бесплодии при лечении пациенток т.н. стандартными схемами, применяемыми для терапии ХРАС и урогенитальной инфекции; 6) впервые определено, что применение таких стандартных схем терапии без предварительной оценки иммунного и гормонального статуса больных способствует усугублению 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; 7) впервые определены взаимосвязи показателей ротовой жидкости и крови, которые подвержены изменениям при ХРАС и факторы, которые способствуют развитию ХРАС при урогенитальной инфекции; 8) впервые 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.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ, проведенного диссертантом, состоит в том, что:

1) использование в практической терапевтической стоматологии алгоритмов диагностики и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции, позволяет повысить эффективность оказания стоматологической помощи данной категории пациенток за счет повышения достоверности диагностики, повышения качества и сокращения количества осложнений;

2) клинические наблюдения автора научного исследования основаны на детальном анализе лечебных мероприятий и наблюдением за состоянием организма, органов и тканей полости рта у 1500 женщин, страдающих гинекологическими заболеваниями с выявлением 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 сравнения (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.

Для диагностики урогенитальной инфекции у 1000 пациенток применяли иммуноферментный анализ (ИФА); бактериологический посев, а также реакцию прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Проводилось исследование ротовой жидкости, соскобов эпителия из урогенитального тракта и анализ крови.

ЗНАЧИМОСТЬ диссертационного исследования О.А. Успенской имеет два аспекта. С одной стороны, она выражается в значимости для фундаментальной медицины и стоматологии. А с другой стороны, – для практической стоматологии, урологии и гинекологии. Значение исследования для фундаментальной медицины выражается в том, что автором определена корреляционная взаимосвязь микробиоценоза рта и урогенитального тракта, на основе которой сформулирована новая концепция взаимоотношения биоценозов разных отделов пищеварительного и урогенитального тракта. Выделены наиболее значимые факторы развития хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Для практической стоматологии и гастроэнтерологии значение работы заключается в том, что О.А. Успенская научно обосновала алгоритм выявления стоматологом дисбиоза полости рта и урогенитального тракта на основе использования принципиально новых подходов с местным применением препарата «эплан» в сочетании с использованием препаратов «галавит» и «атаракс». Этот алгоритм может успешно использоваться при работе со стоматологическими больными, а также при подозрениях на дисбиоз рта. Автором проделана большая работа по внедрению результатов исследования в практику, о чем говорит значительное число выступлений с докладами на научных конференциях. Результаты работы автора могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах стоматологического профиля.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере при помощи пакета современных прикладных программ.

На основании выполненных О.А. Успенской исследований не только достигнута цель исследования, решены поставленные задачи, но и сделано 9 выводов, вытекающих из результатов исследования, предложено 7 обоснованных рекомендаций по улучшению лечебно-профилактических и организационных мероприятий при ХРАС на фоне урогенитальной инфекции, клиническое значение, теоретическую значимость и обоснованность которых автору удалось убедительно обосновать.

Всё это указывает на новизну работы Ольги Александровны Успенской, а эффективность лечения пациенток с указанными формами коморбидной патологии подтверждают практическую значимость выполненной соискателем НИР.

ЦЕННОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ результатов исследования. Конкретные пути использования данных выполненной Ольгой Александровной Успенской работы.

Сформулированные, обоснованные и апробированные Ольгой Александровной Успенской алгоритмы диагностики, лечения и организационных мероприятий при ХРАС на фоне урогенитальной инфекции могут найти свое отражение в модификации протоколов диагностики и лечения в целом ряде стоматологических кабинетов и отделений ЛПУ многих регионов России. Практическая значимость предлагаемых схем диагностики и лечения указанных форм патологии обуславливает не только медицинские, но и социально-экономическими аспекты данной проблемы.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ЗАКЛЮЧЕНИЯ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.

Представленная к защите диссертационная работа выполнена по традиционному плану и в соответствии с требованиями п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.

Анализ результатов исследования, изложенных в диссертации Ольги Александровны Успенской, позволяет прийти к заключению о том, что использованный материал, число проведенных клинико-лабораторных и клинических исследований, выбор методов исследований, проведенная статистическая обработка результатов, характеризуют автора, как грамотного научного работника, способного самостоятельно планировать, проводить и анализировать научные исследования. Поэтому приводимые в работе выводы и практические рекомендации обоснованы и надёжно подтверждены статистически. В связи с изложенным, обоснованность выводов, практических рекомендаций, научных заключений не вызывает сомнений.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 275 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей дизайн исследования, 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.

Работа структурирована традиционно. Диссертация написана грамотно, чувствуется неравнодушное, заинтересованное отношение автора к проблеме. Отдельные редкие неудачные выражения и опечатки, встречающиеся в тексте, не снижают научной ценности и практической значимости работы. Диссертация хорошо иллюстрирована, иллюстрации выполнены на высоком профессиональном уровне, что еще больше обогащает этот труд. Библиографический список содержит литературные источники, опубликованные преимущественно за последние 10 лет в России и за рубежом.

В *обзоре* литературы (*глава 1*), занимающем 39 страниц, дается детальный анализ проблемы. Причем, автором одинаково грамотно анализируется как стоматологическая литература, так и источники, посвященные гинекологическим и урологическим проблемам. Здесь критически рассматривается накопленная информация по микробиологическим аспектам развития хронического воспаления слизистых оболочек разных локализаций, по разным факторам, влияющим на патогенез этих заболеваний.

Во 2 главе «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ», изложенной на 31 странице, дается общая характеристика клинического материала; подробно описываются методы исследования: иммуноферментный анализ и реакция прямой иммунофлюоресценции; исследование иммунного и гормонального статуса женщин; инструментальные и биохимические методы исследования крови и ротовой жидкости; описываются методы статистической обработки результатов исследования.

В последующих 6 главах на 139 страницах (Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ХРАС У ОБСЛЕДУЕМЫХ БОЛЬНЫХ; Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРАС С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ; Глава 5. ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА НА РАЗВИТИЕ ХРАС У ПЛОДОВИТЫХ И БЕСПЛОДНЫХ; Глава 6. ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРАС, АССОЦИИРОВАННЫМ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И БЕСПЛОДИЕМ; Глава 7. ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРАС ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ; Глава 8. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРАС, АССОЦИИРОВАННЫМ С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ) анализируются и обсуждаются полученные автором новые факты: дается клиническая характеристика пациенток, проводится анализ факторов риска развития хронического воспаления слизистых оболочек. Полученные данные сопоставляются с данными группы сравнения с использованием современных статистических методов. В **ЗАКЛЮЧЕНИИ** обобщаются полученные факты, приводятся их объяснения и научная оценка, на основе полученных фактов обосновываются новые способы диагностики и лечения больных с патологией слизистой рта и, с учетом корреляционной взаимосвязи, – в урогенитальном тракте. Приводятся алгоритм, формулировка и обоснование авторской концепции. В нем автор убедительно подчеркивает, что 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 атараксом 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.

ВЫВОДЫ диссертации представляются логически обоснованными.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ актуальны для практического здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования достаточно представлены в 35 публикациях, включая издания, рекомендованные ВАК (19 публикаций) и 1 монографию. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы.

В целом представляется, что О.А. Успенская проделала большую исследовательскую работу. Она позволяет с новых научно обоснованных позиций взглянуть на взаимосвязь местного (в полости рта) и общего (в организме в целом) нарушений микробного баланса, приводящих к развитию хронической патологии тканей слизистой оболочки рта и урогенитального тракта.

ВОПРОСЫ ДИССЕРТАНТУ:

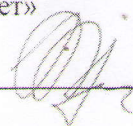
1. На какие звенья патогенеза ХРАС отмечено наиболее выраженное влияние предложенной Вами комплексной терапии?
2. Какие показатели ротовой жидкости и крови подвержены изменениям при ХРАС на фоне урогенитальной инфекции? Каковы эти изменения?
3. Какие факторы иммунной системы способствуют элиминации вируса папилломы человека с эпителия урогенитального тракта?
4. Уточните этиологические факторы, способствующие формированию персистирующей папилломавирусной инфекции и параллельному развитию ХРАС у женщин.
5. В каких ЛПУ возможно определение иммунного и гормонального статуса у женщин с ХРАС на фоне урогенитальной инфекции?
6. По Вашему мнению, каковы могут быть структура, виды и объем медицинских (стоматологических) услуг, предоставляемых по ОМС пациентам с ХРАС?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного, можно заключить, что диссертационное исследование *Успенской Ольги Александровны* «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.099.01 в ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России по специальности 14.01.14 – стоматология является научно-квалификационной работой, в которой на основе самостоятельно выполненных автором исследований разработаны и обоснованы теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как *научное достижение* и *практические решения* проблемы совершенствования профилактики, прогнозирования и лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции, что в совокупности можно квалифицировать, как решение научной проблемы, имеющей важное медицинское и социальное значение.

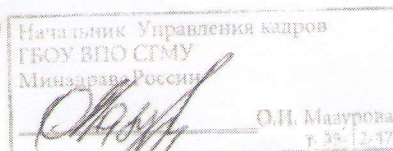
Диссертация Успенской Ольги Александровны «Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14.-«стоматология». Все вышеизложенное позволяет считать, что автор диссертации Успенская Ольга Александровна заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент,
профессор кафедры терапевтической
стоматологии ГБОУ ВПО «Смоленский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

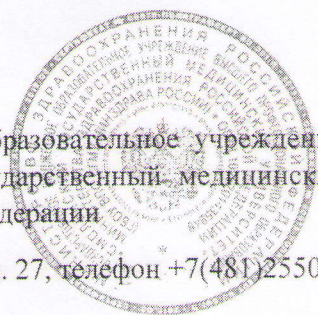


Цепов Л.М.

Подпись д.м.н., профессора Л.М. Цепова ЗАВЕРЯЮ



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



66, г. Смоленск, пр-т Гагарина, д. 27, телефон +7(481)2550701, terstom@smolgmu.ru