

РЕЦЕНЗІЯ

**на дисертаційну роботу Кузь Ірини Олексіївни
«Профілактика та лікування хронічного катарального гінгівіту у
дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу»,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за
спеціальністю 221 – «Стоматологія»**

Актуальність обраної теми дисертації, зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Цукровий діабет I типу в основному зустрічається у дітей і підлітків і становить 5-10% від загальної кількості пацієнтів з обома типами цукрового діабету, характеризується довічним перебігом, ранньою інвалідизацією. Характер змін в порожнині рота у дітей при цукровому діабеті залежить від перебігу та давності патології. Захворювання тканин пародонту є ускладненням цукрового діабету та потребує вживання відповідних заходів у вигляді ранньої діагностики, профілактики та лікування]. Стоматологічні прояви ЦД відзначають у переважної більшості пацієнтів, а деякі фахівці-стоматологи вказують на 100% ураження органів і тканин порожнини рота, а пародонтит визначений як одне з клінічних ускладнень цукрового діабету I типу.

У молодих пацієнтів з ЦД I типу руйнування пародонтальної тканини починається порівняно рано, в дитячому віці та підлітковому періодах, що залежать від тривалості основного захворювання. Втрату епітеліального прикріплення ясен діагностують у дітей, які страждають від ЦД I типу більше 10 років. В той же час важливою є роль цукрового діабету I типу у розвитку патологій пародонту ще в ранньому дитинстві.

Прояви цукрового діабету в ротовій порожнині вивчаються вітчизняними і закордонними вченими, проте багато аспектів досі залишаються недостатньо досліджені.

Опосередковувати запалення ясен у пацієнтів з цукровим діабетом I типу. може ІЛ-18. Було відмічено, що концентрація ІЛ-18 у ясеневій рідині збільшується пропорційно з прогресуванням запалення пародонта та сильно пов'язана з наявністю діабету, тобто, діти з інсулінзалежним цукровим діабетом

складають групу ризику щодо патологічних змін в тканинах пародонту, які можуть початися дуже рано. Тому питання, яке підіймає дисертантка є актуальним та потребує вирішення.

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідної роботи НДІ Генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (№ держреєстрації 0117U005251) та спільної з кафедрою педіатрії №2 УМСА планової науково – дослідної роботи «Вивчення патогенетичних механізмів реалізації найбільш поширених захворювань дитячого віку, оптимізації діагностики та лікування» 2017-2021 рр. (№ держреєстрації 0117U004683), а також в рамках науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології ПДМУ «Удосконалення прогнозування, діагностики, лікування та профілактики захворювань зубів та пародонту у дітей з урахуванням екзогенних та ендогенних факторів ризику» 2022-2026 рр. (№ держреєстрації 0122U000204).

Авторка була безпосередньо виконавцем фрагментів зазначених науково-дослідних робіт.

Особистий внесок автора в отриманні наукових результатів, представлених у роботі

Дисертаційна робота є закінченим самостійним дослідженням, яке вирішує поставлену задачу щодо підвищення ефективності лікування та профілактики хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу та створення індивідуалізованих схем на основі визначених прогностичних критеріїв.

Разом із науковим керівником Шешуковою О.В. автором було сформульовано тему, мету, завдання дослідження. Авторкою особисто виконано реферування та критична оцінка літературних джерел з проблеми, що вивчалася, клінічні і лабораторні дослідження, проведена систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання основних наукових положень, висновків, практичних рекомендацій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь дисертантки є провідною, здобувачу належать матеріали

та висновки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій

У проведеному дослідженні взяла участь достатня кількість пацієнтів. Для визначення особливостей стоматологічного статусу було обстежено 258 дітей віком від 6 до 14 років: 129 без соматичної патології (без ознак запалення ясен та хворих на хронічний катаральний гінгівіт) та 129 хворих на цукровий діабет I типу (без ознак запалення в пародонті та хворих на хронічний катаральний гінгівіт), які проживають на території Полтави та Полтавської області. Наступним етапом у клінічне дослідження було відібрано 82 дитини віком від 6 до 12 років та сформовані 4 групи: 1-ша – 13 дітей із клінічно здоровим пародонтом та відсутніми супутніми захворюваннями, яким проводились уроки гігієни із підбором засобів особистої гігієни ротової порожнини, при потребі проводили лікування карієсу; 2-га - 13 соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом, які отримували стандартне лікування хронічного катарального гінгівіту згідно стандартного протоколу; 3-тя - 26 дітей, хворих на цукровий діабет I типу без ознак запалення пародонту, яким проводилось навчання гігієни порожнини. Було рекомендовано використовувати зубну пасту та ополіскувач з екстрактом винограду «BIOMED SENSITIVE / СЕНСИТИВ» («STS Holding Group LTD, Болгарія»); 4-та - 30 дітей, хворих на цукровий діабет I типу з діагностованим хронічним катаральним гінгівітом. Розроблену схему лікування реалізували наступним чином: проводили професійну гігієну ротової порожнини, навчання правилам гігієни порожнини рота та рекомендували зубну пасту та ополіскувач з екстрактом виноградних кісточок «BIOMED SENSITIVE / СЕНСИТИВ» («STS Holding Group LTD», Болгарія) та м'яку зубну щітку. Додатково призначали перорально антиоксидант «Аскорутин» (ТОВ «Агрофарм», Україна) по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 1 місяця, проводили полоскання ротової порожнини антисептичним розчином «Сангіва» (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) 2 рази на день протягом 5 днів та призначали пробіотик для розсмоктування в порожнині рота «БіоГая

Продентіс» («BioGaia AB», Швеція) дозою по 1 пастилки 1 раз на день протягом 10 днів. Курс лікування складав 1 місяць.

Перед початком виконання даної роботи було отримано схвалення комісії з біоетики Полтавського державного медичного університету та отримана згода учасників дослідження. Пацієнтів другої, третьої та четвертої групи повторно оглядали через 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців та 1 рік. Ці візити включали в себе огляд пацієнтів, визначення гігієнічних та пародонтальних індексів, проведення уроків гігієни, заповнення медичної карти. Кожен візит здійснювали збір ротової рідини дітей для проведення досліджень. Проміжна та остаточна оцінка впливу запропонованого комплексу проводилась шляхом порівняння індексної оцінки рівня гігієни порожнини рота та стану пародонту, а також активності маркерних ферментів поляризації макрофагів через 3 місяці, 6 місяців, 1 рік після призначеного комплексу.

Дисертантка використала методологію та комплекс методів дослідження, які в повній мірі дали можливість оцінити результати проведеної роботи. Важливим у дослідженнях є наявність груп порівняння. Було б добре ще провести порівняння результатів лікування дітей з хронічним катаральним гінгівітом за наявності цукрового діабету I типу, використовуючи стандартне лікування та запропоноване дисертанткою. Висновки є теоретичним обґрунтуванням результатів проведеної роботи, практичні рекомендації є доступними для лікарів.

Ступінь новизни результатів дисертаційного дослідження

Вперше було визначено рівень ІЛ-18 в ротовій рідині дітей молодшого шкільного віку, хворих на цукровий діабет I типу. Визначено, що рівень прозапального ІЛ-18 в ротовій рідині дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт на фоні цукрового діабету I типу в 20,8 разів більше, ніж в групі здорових дітей без ознак запалення в пародонті. Також виявлено, що вміст ІЛ-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу зі здоровими яснами в 4,7 рази більший відповідного показника в групі соматично здорових дітей зі здоровими яснами. Вперше запропоновано вважати потенційним біомаркером

запалення пародонту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу за відсутності клінічних проявів запалення ясен підвищений рівень IL-18.

Активність індукцибельної NO-синтази, що дозволяє оцінити поляризацію макрофагів у бік «класично» активованих M1 (мають прозапальний ефект), в групі дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт на фоні цукрового діабету I типу в 1,35 разів більше, ніж в групі соматично здорових дітей без ознак запалення ясен. Доведено, що при цьому активність аргінази, яка відповідає за процеси регенерації не змінилася.

Вперше показано, що зміни в активностях ізоформ NOS у дітей з цукровим діабетом I типу є наслідком системного впливу дефіциту інсуліну. При порівнянні даних значень індукцибельної NO-синтази та аргінази між групами соматично здорових дітей зі здоровими яснами та дітей, хворих на цукровий діабет I типу зі здоровими яснами відмічено зростання значення індукцибельної NO-синтази в 1,65 разів та зменшення значення аргінази в 1,57 разів.

Обґрунтований та розроблений метод лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з цукровим діабетом I типу, застосування якого призвело до покращення гігієни порожнини рота, зменшення ступеня запалення ясен, зниження індексу кровоточивості ясен, вірогідного зниження активності індукцибельної NO-синтази (що володіє прозапальним ефектом) майже в 1,72 разів у порівнянні з вихідними даними, та зростання активності аргінази (відповідає за процеси регенерації) в 1,22 рази у порівнянні з вихідними даними через 1 місяць.

Висновок про повноту опублікування основних положень дисертації

Матеріали дисертації повністю висвітлені в опублікованих працях. Всього опубліковано 43 наукові роботи, з них 9 – у провідних фахових журналах, включених до переліку наукових фахових видань України і затверджених МОН України; 3 – у періодичних наукових виданнях, що входять до науково-метричної бази Scopus, 1 – у періодичних наукових виданнях, що входять до науково-метричної бази Web of Science, отримано 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 1 технологія, 24 тез

доповідей та 1 стаття у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, 1 стаття у колективній монографії.

Основні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на Міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Наукове та практичне значення отриманих результатів та рекомендації щодо їх використання

Отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень дані мають теоретичне і практичне значення для лікарів-стоматологів дитячих, сімейних лікарів, педіатрів, ендокринологів.

На основі даних дослідження вперше визначені прогностичні критерії схильності до гінгівіту дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу. Свід. UA 107822. Запропонований «Спосіб прогнозування рівня інтерлейкіну-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Опубл. 6. 09.2021.

Розроблено та обґрунтовано комплекс лікувально-профілактичних заходів лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей із цукровим діабетом I типу.

Отримане авторське право на твір «Спосіб лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку хворих на цукровий діабет I типу» / О.В. Шешукова, І.О. Кузь // Свід. UA 102574, опубл. 16.02.2021.

Отримані авторські права на твір: «Опитувальник стоматологічний для дітей і батьків» Свід. UA 95621, опубл. 24.01.2020.

Отримано технологію «Технологія прогнозування рівня інтерлейкіну-18 в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу». Державний реєстраційний номер: 0621U000100.

Згідно актів впровадження результати, отримані в ході виконання даної роботи, використовуються в клінічній практиці КП «Міська дитяча клінічна стоматологічна поліклініка Полтавської міської ради», КП «Полтавський обласний центр стоматології – стоматологічна поліклініка Полтавської обласної ради». Наукові розробки також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої стоматології ПДМУ, дитячої терапевтичної стоматології з

профілактикою стоматологічних захворювань ПДМУ, післядипломної освіти лікарів-стоматологів ПДМУ.

Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення

Дисертація оформлена згідно вимог до такого виду робіт, традиційно структурована, складається із переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, об'єктів та методів дослідження, 2-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, додатків. Робота проілюстрована таблицями, рисунками та фотографіями.

У вступі переконливо обґрунтована актуальність представленої роботи, чітко визначена мета та наведені конкретні завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження сформульовані у відповідності до тематики дисертації, викладені наукова новизна роботи, практична значимість, наведена кількість публікацій.

Перший розділ присвячений аналізу літературних джерел з питань щодо сучасних даних про стан органів порожнини рота у дітей із цукровим діабетом I типу, відомих методик дослідження ротової рідини у дітей із цукровим діабетом I типу, значення показників цитокінового профілю у розвитку захворювань пародонту у дітей із цукровим діабетом I типу, сучасних методів профілактики та лікування гінгівітів у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, їх результативність.

Джерела, використані дисертанткою є сучасними, актуальними, повністю відповідають тематиці дослідження, дали можливість на достатньо високому рівні оцінити стан проблеми, яка вивчається. Розділ закінчується коротким узагальненням та вказує на необхідність подальшого вивчення даної тематики.

Взагалі, розділ написаний зі знанням авторкою проблеми, яка виноситься для вивчення, обґрунтовано, що свідчить про ерудицію дисертанта, уміння аналізувати, критично мислити, робити висновки.

Другий розділ «Об'єкти та методи дослідження» має 2 підрозділи, в яких представлений дизайн та методи дослідження: клінічні методи

дослідження, методика визначення рівня ІЛ-18 в ротовій рідині дітей, методика визначення стану балансу про- та протизапальних ферментів циклу NO (критерію поляризації макрофагів) у ротовій рідині у дітей. Представлений опитувальник для оцінки якості життя. Наведена методика лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу та методи статистичної обробки отриманих результатів досліджень. Матеріали, методи та обсяг досліджень представлені в таблиці, що дає чітке розуміння об'єму проведених досліджень. Ця таблиця наведена в кінці розділу. Було б доцільно перенести її на початок для більш повного розуміння використаних автором методик.

В третьому розділі «Клінічна та імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту у дітей, хворих на цукровий діабет I типу» представлені дані щодо стоматологічного статусу дітей з цукровим діабетом I типу, рівень ІЛ-18 та стан балансу про- та протизапальних ферментів циклу NO (критерію поляризації макрофагів) в ротовій рідині у дітей з хронічним запаленням ясен на тлі цукрового діабету I типу, наведений аналіз даних особистого та сімейного анамнезу (умови життя, звички, харчування) отримані в ході використання опитувальника якості життя.

У соматично здорових дітей з хронічним катаральним гінгівітом РМА становить $22,82 \pm 0,78\%$, гінгівальний індекс (GI) за Loe, Silness $0,88 \pm 0,04$ балів, а ІК $0,72 \pm 0,05$ балів. Ці дані відповідають легкому ступеню гінгівіту. Сукупність даних пародонтальних індексів у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на фоні цукрового діабету I типу свідчать про середній ступінь тяжкості гінгівіту, а саме: РМА – $42,77 \pm 1,31\%$, гінгівальний індекс (GI) $1,81 \pm 0,05$ балів, а ІК $1,08 \pm 0,07$ балів. Тобто, запальний процес в яснах цих дітей виражений у вірогідно важчому ступені.

Це середні показники. У висновку 1 звучить, що у дітей з цукровим діабетом виявлений легкий та середній ступінь тяжкості гінгівіту, але цифрові дані відсутні. Було б раціональним визначити кількість дітей із різними ступенями тяжкості хронічного катарального гінгівіту в абсолютних та

відносних цифрах.

За результатами проведеного дослідження визначено, що цукровий діабет I типу призводить до збільшеної продукції оксиду азоту (NO) в порожнині рота за рахунок впливу на активність індукцибельної NO-синтази. Хронічний катаральний гінгівіт не призводить до збільшеної продукції оксиду азоту в порожнині рота, проте активує адаптивну реакцію у вигляді збільшення активності аргінази (ARG).

З допомогою опитувальника визначено недостатній рівень володіння дітьми та їх батьками навичками гігієни порожнини рота, розуміння збереження стоматологічного здоров'я. Тільки 30% дітей звертаються до стоматолога для планового огляду.

Розділ інформативний, добре описаний, ілюстрований таблицями, дані статистично оброблені, проведене порівняння результатів різних груп дослідження.

У четвертому розділі «Нормалізуючий вплив лікувально-профілактичного комплексу на стан тканин пародонту та баланс ферментів циклу NO (критерію поляризації макрофагів) у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі цукрового діабету I типу» описані обґрунтування і реалізація методу та висвітлені динаміка стану тканин пародонту, гігієни порожнини рота, балансу ферментів циклу NO (критерію поляризації макрофагів) в ротовій рідині дітей, хворих на цукровий діабет I типу. Доведений позитивний вплив застосованого лікування у всіх групах дослідження за даними клінічних та лабораторних показників. Наведена виписка із історії хвороби пацієнтки, яка засвідчує результативність запропонованого дисертанткою лікування.

Розділ є інформативним, дані дослідження представлені в таблицях. В кінці розділу можна було б навести роботи дисертантки, які стосуються даного матеріалу.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» розлого наведені порівняння впливу різних лікувально-профілактичних заходів, які застосовувалися. Цей розділ добре проілюстрований малюнками, які в повній

мірі висвітлюють результати проведеної лікувально-профілактичної роботи дисертантки. Приведені дані порівняння кожного показника, який вивчався. Автором отримані позитивні результати. Доведена ефективність запропонованої схеми лікування, яка позитивно вплинула на клінічні та біохімічні показники. Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу дозволило покращити стан гігієни порожнини рота та ступінь запалення ясен у дітей з ЦД I типу та ХКГ, а саме з середнього до легкого ступеня (індекс РМА зменшився в чотири рази, з 40,4% до 9,2%; гінгівальний індекс (GI) за Loe, Silness майже втричі, з 1,83 до 0,64; індекс кровоточивості за Mühlemann H.R. зменшився вдвічі, з 1,07 до 0,48 ($p < 0,05$)) протягом першого місяця після застосування. Вплив комплексу призвів до зменшення активності індукцибельної NO-синтази з $0,62 \pm 0,04$ мкмоль/хв на г білка до $0,36 \pm 0,01$ мкмоль/хв на г білка, ($p < 0,05$) та збільшення активності аргіназ з $0,72 \pm 0,03$ мкмоль/хв на г білка до $0,88 \pm 0,02$ мкмоль/хв на г білка ($p < 0,05$) через місяць після його застосування, що в свою чергу призводить до зміни поляризації макрофагів ротової рідини в сторону переважання протизапального M2 фенотипу поляризації. Позитивний ефект зберігався протягом 6 місяців.

Ці дані було б більш раціонально перенести в розділ 4- як результати власних досліджень, а в розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» узагальнити результати та більш повно порівняти їх з відомими даними.

Висновки є логічним теоретичним завершенням виконаної роботи, відповідають завданням досліджень, оснований на результатах проведеного дослідження.

Практичні рекомендації важливі для стоматологів, ендокринологів, сімейних лікарів та доступні для їх виконання. Тобто результати дослідження є важливими не тільки з теоретичної точки зору але і практичної їх направленості. Їх подальше впровадження дасть можливість більш виважено підходити до лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей з цукровим діабетом.

Отримані результати поширеності хронічного катарального гінгівіту в

дітей з цукровим діабетом і типу можуть використовуватись для планування та надання стоматологічної допомоги. Визначені величини лабораторних показників ротової рідини та індекси стану тканин пародонта рекомендовано використовувати для вибору схеми лікування хронічного катарального гінгівіту та оцінки ефективності лікувальних та профілактичних заходів у дітей з цукровим діабетом I типу.

Було б доцільним описати алгоритм прогнозування рівня ІЛ-18 в ротовій рідині дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт на фоні цукрового діабету I типу, запропонований дисертанткою.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Під час вивчення дисертаційної роботи Кузь Ірини Олексіївни не було виявлено порушень академічної доброчесності.

По тексті дисертації є певна кількість пунктуаційних, стилістичних помилок, описок, невдалих висловів, які потребують виправлення.

Під час ознайомлення з дисертацією виникли запитання, на які прошу дати відповідь:

1. На які ланки патогенезу хронічного катарального гінгівіту у Ваших пацієнтів впливають складові запропонованого Вами комплексу?

2. Метою Вашої роботи є створення індивідуалізованих схем на основі визначених прогностичних критеріїв. В чому полягає «індивідуалізація»?

3. Ваші пацієнти – це діти 6-12 років. Чи є можливим поєднання дітей такого вікового діапазону в одну групу дослідження?

Дисертація відповідає всім вимогам до такого виду робіт, написана грамотно. Зауваження та побажання, які виникли в процесі ознайомлення з роботою не стосуються її змісту та наповнення, мають рекомендаційний характер та ні в якому разі не знижують наукової та практичної цінності представленого дослідження.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Представлена для присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я», 221 - «Стоматологія» робота Кузь Ірини Олексіївни «

«Профілактика та лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей молодшого шкільного віку з цукровим діабетом I типу» є завершеною самостійною працею, в якій наведено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної задачі - підвищення ефективності лікування хронічного катарального гінгівіту в дітей молодшого шкільного віку, хворих на цукровий діабет I типу шляхом розробки патогенетично обумовлених лікувально-профілактичних схем.

Дисертаційна робота Кузь Ірини Олексіївни за своєю актуальністю, метою і завданнями дослідження, достовірністю і обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичним значенням відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 та сучасним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» а її автор Кузь Ірина Олексіївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 221 «Стоматологія».

Рецензент:

завідувачка кафедри
дитячої терапевтичної стоматології
Полтавського державного медичного
університету МОЗ України
Заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор



Людмила КАСЬКОВА



Підпис засвідчую
Начальник відділу кадрів
З. І. Бойко