

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, заведующего кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации Лепилина Александра Викторовича на диссертацию Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек», представленной к защите в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы исследования

В соответствии с клиническими рекомендациями хроническая болезнь почек представляет собой поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящим к его деструкции, персистирующее в течение трех и более месяцев. Следует отметить, что быстрое развитие терминальной стадии хронической болезни почек, а также высокая степень инвалидизации наблюдаются у 25–60% детей с различными врожденными и приобретенными формами патологии почек. Обструктивные уропатии, входящие в состав САКУТ (congenitae anomalies kidney urinary tract — врожденные анатомические аномалии почек и мочевого тракта), составляют более половины всех причин развития терминальной стадии хронической болезни почек у детей до одного года.

В последние годы летальность при хронической болезни почек в детском возрасте возросла на 30%. Почки представляют собой многофункциональный орган, в связи с этим при их повреждении возникает ряд системных нарушений, которые в дальнейшем и определяют исход основного заболевания. Было доказано, что более 90% пациентов различного возраста с хронической болезнью почек имеют патологии зубочелюстной системы различной степени тяжести.

Существуют различные виды изменений зубочелюстной системы у пациентов с хронической болезнью почек. К ним относятся невоспалительные и воспалительные повреждения слизистой оболочки рта, в особенности костно-дистрофические изменения. Следует отметить, что повреждение твердых и мягких тканей полости рта может развиваться, как результат азотемии, ограничения жидкости, гемодиализа, трансплантации почки, как следствие пожизненной иммуносупрессии.

Большинство пациентов с хронической болезнью почек, имеющие уже высокую частоту встречаемости и тяжесть поражения зубочелюстной системы, обращаются к врачам-стоматологам только на этапе трансплантации почки и/или гемодиализа. Зачастую врачи-стоматологи сталкиваются с рядом трудностей (определение лечебной тактики при поражении зубочелюстной системы детей, выбор препаратов у данной категории больных) в связи с характером течения хронической болезни почек и многогранностью ее клинических проявлений. В свою очередь, нефрологи при выявлении патологии зубочелюстной системы сталкиваются с трудностями определения поражения с точки зрения этиологии, дифференциального диагноза, так и с позиций междисциплинарной проблемы. Факторами риска развития неблагоприятного исхода и осложнений у детей, находящихся на заместительной почечной терапии являются воспалительные процессы слизистой оболочки рта и тканей пародонта, развивающиеся в результате некачественной и несвоевременной санации. Основными причинами

ухудшения состояния у пациентов с хронической болезнью почек являются одонтогенные очаги инфекции и выраженный дисбиоз полости рта.

Хроническая болезнь почек приводит к минеральному дисбалансу в крови. В связи с этим костные нарушения зубочелюстной системы являются одними из важных и частых осложнений хронической болезни почек. Было доказано, что отсутствие единого алгоритма диагностики и профилактики нарушений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек является одним из основных факторов риска развития одонтогенных осложнений и неблагоприятному исходу.

В связи с этим, определяется необходимость в создании современной междисциплинарной стратегии предотвращения развития стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Для этого необходимо создать междисциплинарный протокол исследования по расширению представлений о характере структурных изменений элементов зубочелюстной системы и определить основные закономерности течения воспалительных и невоспалительных процессов в тканях ротовой полости, а также сформулировать новые, патогенетически обусловленные подходы к их лечению.

Диссертационная работа «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» Морозовой Н.С. посвящена прежде всего междисциплинарной диагностике детей с хронической болезнью почек. Данная работа является комплексной наукоемкой задачей, решение которой имеет клиничко-теоритическое значение для современной стоматологии.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна представленной диссертационной работы представлена анализом патологии ЗЧС у детей с ХБП. Выделены основные варианты, частота и тяжесть их проявлений в зависимости от стадии и длительности ХБП на основе анализа данных клинического, биохимического,

молекулярного, микробиологического и стоматологического комплекса обследования. Показана взаимосвязь между изменением биомаркеров в слюне и тяжестью воспалительных и невоспалительных изменений мягких и твердых тканей ЗЧС, определяемых при углубленном стоматологическом обследовании пациентов с ХБП.

Экспериментальным исследованием определены закономерности патологических изменений околоушных слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) в отдаленном периоде у крыс с хроническим повреждением почек после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии (ИАГ), и установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями элементов ЗЧС, повреждением почек при ИАГ различной степени и характером изменения биомаркеров воспаления в сыворотке крови крыс.

Разработан новый персонализированный подход к оценке изменений структуры костной ткани и ВНЧС у детей с терминальной стадией ХБП на основе изменений содержания биомаркеров ангиогенеза, фиброгенеза и костной дегенерации в слюне. Патогенетически обосновано использование оптимизированного комплекса этапного ортодонтического лечения с применением программы ЭВМ по принятию решений, которая позволяет отследить зависимость между стадией ХБП, степенью развития остеодистрофии и уровнем матриксной металлопротеиназы 8 (ММР-8). Комплекс санитарно-просветительской работы в виде дистанционных технологий, телекоммуникации позволил повысить качество индивидуальной гигиены полости рта в условиях стационара, а также повысить мотивацию у детей и их родителей.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных автором

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Н.С. Морозовой predetermined достаточным числом клинических наблюдений, что позволило автору получить достоверные данные и оперировать ими в построении последовательных логических выводов в соответствии с названием и целью работы.

Диссертационная работа выполнена в полном объеме согласно поставленной цели и задачам. Проведен глубокий анализ современной отечественной и зарубежной литературы, использованы наиболее эффективные и прогрессивные методы диагностики стоматологических заболеваний у детей с хронической болезнью почек.

Выборки пациентов достаточны, четко сформулированы критерии включения и исключения в группы исследования. Статистическая обработка полученных данных отвечает современным требованиям к проведению научных исследований.

Весь материал диссертации представлен с учетом требований доказательной медицины, логично построен, тщательно проанализирован.

Значимость выводов и рекомендаций для науки и практики

Сделанные Морозовой Н.С. выводы в ходе диссертационной работы являются существенным вкладом в теоретическом обосновании патогенетической значимости биомаркеров слюны у детей с различными стадиями ХБП, отражающим взаимосвязь с проявлениями стоматологической патологии, и определяют обоснованность последующих заключений о необходимости применения, рекомендованного автором диагностического и лечебного алгоритмов.

Разработана стратегия персонализированного подхода к проведению диагностических, лечебных и превентивных мероприятий поражения зубочелюстной системы у детей с различными стадиями хронической болезни почек. Создан алгоритм выбора тактики на этапах лечения и диспансеризации

детей с патологией зубочелюстной системы на фоне хронической болезни почек различной стадии с применением программы ЭВМ. Результаты работы могут быть востребованы не только в научных целях для понимания механизмов повреждения зубочелюстной системы на молекулярном и субклеточном уровнях у детей с хронической болезнью почек различной стадии и длительности, но и могут быть использованы для создания инновационных методов диагностики, мониторинга, оценки эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс отделения детской стоматологии и ортодонтии Стоматологического центра Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Государственного автономного учреждения здравоохранения Московской области «Московская областная стоматологическая поликлиника»; Консультативной стоматологической поликлиники Университетской Клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева, г.Саратов. Полученные результаты также внедрены в учебный процесс кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им.В.И. Разумовского Минздрава России.

Содержание диссертации, ее завершенность, связь с публикациями автора

Диссертационная работа Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек»

соответствует паспорту специальности 3.1.7 Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Результаты выполняемого исследования полностью отражены в 15 печатных работ, в том числе 14 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 1 статья, индексируемая в международной базе Scopus; 2 патента на изобретения.

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследования, обсуждения полученных результатов, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Полученные результаты иллюстрированы 50 таблицами и 53 рисунками. Все разделы диссертации изложены четко и информативно. Автор показала актуальность темы, четко и конкретно определила цель и задачи исследования, отразила научную новизну и практическую значимость работы.

Список литературы представлен 361 источниками, из которых 151 отечественных. Источники литературы современны, их количество достаточно.

Во введении убедительно отражена актуальность исследования. Цель поставлена конкретно и лаконично. Задачи соответствуют поставленной цели. Их количество достаточно для получения достоверных результатов.

Полученные автором результаты исследования не вызывают сомнений, а достоверность и правомерность выводов является логически и статистически обоснованной.

В главе «Обзор литературы» всесторонне представлено описание развития хронической болезни почки. Обозначены факторы риска

формирования острого повреждения почки таких, как гипоксия, действие экзогенных и эндогенных токсинов, а также генетических факторов, которые имеют особое значение в развитии ОПП, которое неизбежно приводит к постепенному и постоянному снижению функции почки, и как следствие развитие ХБП. Проведено соответствие изученных структурных изменений в почках и молекулярных маркёров, которые могут быть полезными в определении начальных этапов формирования ОПП и ХБП. Автор приводит данные, полученные по данной проблеме отечественными и зарубежными авторами, также приводит их критическую оценку. Описаны основные изменения зубочелюстной системы. Изменение минерального гомеостаза является причиной костных нарушений ЗЧС при ХБП. Анализ литературы носит конкретный характер, освещает данный вопрос со многих сторон и четко обосновывает необходимость в проведении собственных исследований

Глава «Материалы и методы». Работа выполнена в два этапа: экспериментальный и клинический. Автором в ходе экспериментального исследования проведено моделирование интраабдоминальной гипертензии у новорожденных крыс. В этой главе отражены методики клинического исследования, порядок и объем выполнения всех описываемых этапов с должной статистической обработкой, определяющей достоверность полученных данных. Глава содержательна и достаточна по объему согласно заявленному дизайну исследования.

Третья глава настоящего исследования является результатом собственных исследований. На основе проведенных исследований и полученных данных лабораторных показателей, установлены изменения зубочелюстной системы крыс при хроническом повреждении почек. Морфологические исследования слюнных желез и височно-нижнечелюстного сустава у животных подтверждают, что тяжесть повреждения данных структур у животных зависит от тяжести повреждения почек и степени экспериментальной интраабдоминальной гипертензии, перенесенной в период новорожденности.

Четвертая глава «Клинико-лабораторная характеристика хронической болезни почек различной степени тяжести и исходов у детей с позиции ассоциации» наглядно демонстрирует данные комплекса обследования, который включал в себя стандартные клинико-лабораторные исследования, клинические и инструментальные стоматологические исследования, культуральное исследование слюны и лабораторное определение молекулярных маркеров слюны и математического моделирование, полученными исследователем в ходе ее работы.

Пятая глава «Особенности стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек различной степени тяжести и исходов» автор приводит данные стоматологического статуса детей с хронической болезнью почек в сравнении в контрольной группой детей.

В шестой главе «Апробация эффективности организационных мероприятий по внедрению современных методов лечения и профилактики стоматологических заболеваний, ассоциированных с хронической болезнью почек» доказано, что внедрение организационных мероприятий способствует улучшению проведения диагностических и лечебных процедур, что способствует улучшению стоматологического статуса таких детей.

Глава «Обсуждение полученных результатов и заключение» содержит логичные обобщения, вытекающие из содержания работы, позволяющие судить об эффективности разработанных и предложенных методик междисциплинарной диагностики и лечения.

Приведенные данные и заключения логичны, обоснованы и не вызывают сомнений.

Выводы соответствуют поставленным задачам и являются обоснованным итогом работы, содержат наиболее значимые обобщения.

Практические рекомендации четко указывают возможность использования в практической работе разработанных диссертантом методов

междисциплинарной диагностики и лечения детей с хронической болезнью почки различной степени тяжести.

Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы, точно отражает основные положения, основные результаты, выводы и практические рекомендации выполненного исследования.

Недостатки работы и вопросы по содержанию и оформлению диссертационного исследования

Существенных замечаний по работе нет. Отдельные опечатки, стилистически неудачные выражения не снижают общего положительного впечатления от оппонируемой работы.

Однако, при ознакомлении с текстом диссертации появились некоторые вопросы. В частности:

- 1) Есть ли какие – то особенности при операции удаления зубов у пациентов, находящихся на гемодиализе?
- 2) Каковы основы, предлагаемой Вами программы помощи принятия решений у пациентов, страдающих хронической болезнью почек?

Заключение

Таким образом, диссертационная Морозовой Наталии Сергеевны на тему «Этиопатогенетическое обоснование новых принципов оказания стоматологической помощи детям с хронической болезнью почек» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Морозова Наталия Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.7. Стоматология, 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой хирургической стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России
3.1.7. Стоматология

Лепилин Александр Викторович

Подпись Лепилина Александра Викторовича заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент



Липатова Татьяна Евгеньевна

11.08.2023г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Тел.: +7 (8452) 273370; 7 (8452) 493303

Электронная почта: meduniv@sgmu.ru