

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та стоматології ХМАПО Куцевляк В.Ф. на дисертаційну роботу Денісової МілюсіТимурівни «Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія у спеціалізовану вчену раду Д41.563.01 при Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

Актуальність теми

В структурі стоматологічної захворюваності патологія слизової оболонки порожнини рота складає від 4 до 6%, незважаючи на це, одним із найбільш часто зустрічаючихся є багатформна ексудативна еритема (БЕЕ).

В даний час немає єдиної точки зору про етіологію і патогенез цього захворювання. Ряд авторів вважають її поліетіологічним захворюванням, інші – вірусної природи, але більшість приходить до висновку, що алергічному компоненту в патогенезі БЕЕ належить провідна роль (Хемлинская Н.М. с соавт., 2014, Canavan T.N. et al, 2015).

У численних джерелах наведені дані щодо зв'язку БЕЕ з інфекційними захворюваннями бактеріальної та вірусної етіології, системними захворюваннями, що в основі своїй мають або призводять до порушень імунітету (переохолодження, опромінення, хвороби ендокринної системи, ревматологічна патологія тощо).

В цілому БЕЕ розглядають як шкірно-слизовий прояв особливої, спрямованою на шкіру та слизову імунної реакції, яка спостерігається в умовах інфекції у схильних осіб. Серед інфекційних факторів частіше виділяють вірус простого герпесу (ВПГ). За даними статистики, близько 80% БЕЕ спричинені ВПГ (Галникіна С.О., 2015).

Все вищевикладене свідчить про актуальність даної проблеми – вивчення механізмів розвитку, моніторингу, розробки нових ефективних методів лікування та профілактики хронічних рецидивуючих уражень слизової оболонки порожнини рота, до яких, насамперед, відноситься

багатоформна ексудативна еритема, асоційована з герпесвірусною інфекцією, залишається актуальною в сучасній стоматології, що й послужило основою даної дисертаційної роботи.

Достовірність та новизна наукових положень, висновків, рекомендацій.

Наукове та практичне значення дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Денісової М.Т. виконана в межах тематики науково-дослідної роботи кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом комплексної теми «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування (№ДР0114U007010).

Автор є безпосереднім виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Дисертаційна робота Денісової М.Т. – клінічне дослідження виконано на сучасному рівні, побудована по традиційному плану, викладена українською мовою на 195 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 51 таблицею, 8 малюнками. Список літератури містить 206 джерел, з них 151 кирилицею, 55 латиницею.

У клінічних дослідженнях приймали участь 159 пацієнтів, які розподілені на три клінічні групи, серед яких основну групу склали 77 пацієнтів з ГА БЕЕ, групи порівняння були представлені 56 пацієнтами з багатоформною ексудативною еритемою (БЕЕ) іншого генезу та 26 особами хворих на рецидивуючий простий герпес (РПГ) слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та губ. Контролем слугували дослідження 30 практично здорових осіб, які за даними анамнезу не мали проявів та рецидивів БЕЕ.

Клінічні дослідження і спостереження хворих проводили в клініці кафедри загальної стоматології ОдМНУ, відділенні захворювання СОПР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», а також у відділенні захворювань пародонта та СОПР стоматологічного медичного центра НМУ ім. О.О. Богомольця (згідно з угодами про науково-практичне співробітництво).

Автором поставлена мета – підвищення ефективності лікування герпесасоційованої багатформної ексудативної еритеми СОПР на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Для досягнення мети дослідження були визначені 7 завдань. Для їх рішення були використані сучасні високоінформативні методи дослідження: бібліосемантичний аналіз, епідеміологічні, клінічні, лабораторні, імунологічні методи дослідження для аналізу стоматологічного статусу пацієнтів з ГА БЕЕ та груп порівняння, аналізу показників неспецифічної реактивності ротової рідини та крові, ефективності запропонованих лікувально-профілактичних комплексів. Отримані результати опрацьовано статистично.

Наукова новизна полягає у тому, що дисертантом встановлено, що ГА БЕЕ розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії, а в патогенезі ГА БЕЕ мають місце достовірні порушення стану місцевої реактивності ротової порожнини, показана патогенетична роль ендогенної інтоксикації, виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок рівня ендотоксикації організму хворих та тяжкості перебігу ГА БЕЕ.

Практичне значення роботи полягає у тому, що автором розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я патогенетично обґрунтований

метод комплексного лікування хворих на ГА БЕЕ за диференційованими за типом імунопатогенезу захворюванням з включенням препарату Лікопід місцево, під язик, Енторосгель (місцево та ентерально) та Ацикловір. Доведено, що максимальний ефект комплексного лікування, а також профілактики прогресування захворювання досягається шляхом застосування даного курсу терапії у відповідності до клініко-імунологічних характеристик хворих.

Оцінка змісту роботи, її значення в цілому, зауваження щодо оформлення.

У вступі дисертант переконливо обгрунтовує актуальність проблеми, її значення для сучасної стоматології, мету та завдання дослідження, науково-практичну значимість роботи.

Огляд літератури складається з п'яти підрозділів.

Перший підрозділ присвячений актуальним аспектам патогенезу та клініки БЕЕ.

Дисертант підкреслює, що за базову концепцію останніми роками прийнято розробки школи Л.Н. Машкілейсона, згідно яких розглядають інфекційно-алергічні та токсико-алергічні механізми розвитку захворювання (Владимирова Е.В., 1997).

Вважають, що в патогенезі цього захворювання провідне місце посідає фокальна інфекція, яка виявляється приблизно у 70% хворих (хронічний тонзиліт, гайморит, хронічний періодонтит, генералізований пародонтит тощо).

В цілому, БЕЕ розглядають як шкірно-слизовий прояв особливої, спрямованої на слизову імунної реакції, яка спостерігається в умовах інфекції у схильних осіб. Серед інфекційних факторів частіше виделяють вірус простого герпесу (Arredouani M.S., 2014).

Значна кількість досліджень обгрунтовує токсико-алергічний механізм патогенезу БЕЕ, акцентуючи увагу на таких факторах, як прийом антибіотиків, сульфоніламідів, аналгетиків тощо.

Другий підрозділ огляда літератури присвячений роли вірусів сімейства Herpesviridae в розвитку БЕЕ.

Дисертант наголошує, що статистичні звіти ВООЗ свідчать про стрімке впродовж останніх десятиліть зростання герпесвірусної інфекції (ГВІ) – майже 10%, а смертність від ГВІ, особливо при тяжких захворюваннях з ураженням центральної нервової системи посідає друге місце після грипу.

Численними клінічними та експериментальними дослідженнями показано, у хворих на персистуючу герпесвірусну інфекцію спостерігаються значні порушення у всіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній, системі інтерферону), що призводить до розвитку вторинного вірусіндукованого імунодефіциту і прогресування хвороби (Львов Н.Д.; Мельниченко А.В., 1999; Chang V.S., 2007).

Тільки при зниженні функціональної активності імунної системи організму спостерігаються клінічні прояви захворювання.

Третій підрозділ огляду літератури присвячено ролі імунних порушень в патогенезі БЕЕ, асоційованої з простим герпесом.

Дисертант, посилаючись на джерела літератури, підкреслює, що частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93% (Машкилейсон А.Л., 1983; Халдина М.А., 2004).

Максимально вираженими для ГАБЕЕ вважають зміни імунного статусу: зниження вмісту JgA, підвищення рівня JgE, підвищення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6 на тлі зниження їх індукованої продукції, зниження числа натуральних кілерів та інтерферону (ІНФ- α і ІНФ- γ), підвищення абсолютної кількості β -лімфоцитів (Гордиенко А.И. та інш., 2000).

Узагальнюючи результати досліджень щодо імунопатогенезу БЕЕ та, зокрема, ГА БЕЕ, автори зазначають зміни імунологічної реактивності в ролі провідної ланки патогенезу.

Четвертий підрозділ огляду літератури присвячено ендогенній інтоксикації: методам виявлення та усунення у хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ.

Дисертант підкреслює, що на даний час існують різноманітні способи виявлення ендогенної інтоксикації за допомогою гематологічних, біохімічних, біофізичних, мікробіологічних, імунологічних методів та методів біологічного тестування, однак за даними літератури (Марусанов В.Е. та інш., 2000) одним із високоінформативних та перспективних способів оцінки рівня ендогенної інтоксикації є визначення так званих «молекул середньої маси» (МСМ). Доведено, що найбільший токсичний ефект пов'язаний саме з фракцією «середньомолекулярних пептидів» - речовин білкової природи з молекулярною масою від 300 до 5000 дальтон.

Сучасним та ефективним методом детоксикації є сорбційна терапія, так в останні роки, особливого значення набули розробка й впровадження в клінічну практику препаратів на основі наносорбентів, які здатні швидко зв'язувати і виводити з організму токсичні речовини ендо- та екзогенного походження, патогенні, мікроорганізми і віруси.

П'ятий підрозділ огляду літератури дисертант присвятив сучасним підходам до лікування ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ.

Посилаючись на літературні джерела, автор наголошує, що провідне місце у цьому питанні займають рекомендації Борисенка А.В. та співавт. (2013), який запропонував специфічну імунотерапію, яку проводять тими алергенами, до яких виявлена гіперчутливість.

Є також дані про успішне застосування комбінації глюкокортикоїдів зі противірусною терапією, що сприяє купуванню клінічних проявів захворювання та збільшенню тривалості ремісії.

У цілому огляд літератури читається з інтересом, але на жаль виникло зауваження – відсутнє загальне заключення по огляду літератури, хоча у деяких підрозділах підсумки проводились.

Другий розділ роботи присвячений викладанню матеріалів та методів дослідження. Всього дисертантом було обстежено 159 пацієнтів, які розподілені на 3 клінічні групи (77 осіб – основна група з

герпесасоціюваною БЕЕ, 56 осіб з БЕЕ іншого генезу, 26 осіб з простим герпесом), групу контролю склали 30 практично здорових осіб.

Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання, застосовуючи методи: клінічні, біологічні, медико-соціальні, професійні, рівень індивідуального здоров'я, лабораторні – імуноферментні, цитологічні, рН ротової рідини, оцінку ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та інш., статистичні.

Судячи з викладеного ми констатуємо як всебічно дисертант обстежував пацієнтів.

У третьому розділі роботи наведені особливості клінічного перебігу герпесасоціюваної БЕЕ порожнини рота.

Розділ складається з чотирох підрозділів у яких автор зупиняється на особливостях розвитку ГА БЕЕ, вікових та статевих аспектах, особливостях клінічних проявів ГА БЕЕ, аналізі медико-соціальних та загально-клінічних предикторів виникнення ГА БЕЕ.

Дисертант наголошує, що у переважної кількості випадків ГА БЕЕ розвивається на тлі зміння перебігу рецидивів простого герпесу, напередодні розвитку ГА БЕЕ більш ніж у 50% випадків має місцева екзематизація та імпетигінізація простого герпесу, що може бути прогностичними ознаками в контексті виникнення ГА БЕЕ, характерним для якої є поєднане ураження шкіри та слизових оболонок, насамперед, СОПР. Далі дисертант відмічає, що ГА БЕЕ спостерігається вдвічі частіше у чоловіків, ніж у жінок. Дисертантом визначено популяційні та індивідуальні предиктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку ГА БЕЕ. Серед загально медичних чинників вагомими, прогностично значущими автором визначено захворювання органів системи травлення, хвороби щитовидної залози, як фактор бактеріальної сенсibiliзації та джерело хронічної ендогенної інтоксикації організму

дисертант розглядає несановану порожнину рота і генералізовані захворювання тканин пародонту.

На прикінці розділу дисертант робить резюме, але не наводить джерела літератури, в яких опубліковані матеріали розділу.

По розділу виникло суттєве зауваження – клінічний розділ, розташований на 45 сторінках не ілюстрований ні однією фото, що значно доповнило б доказову базу дисертації.

Четвертий розділ роботи присвячений стану імунної системи у хворих на ГА БЕЕ, складається з чотирох підрозділів в яких дисертант зупиняється на стані гуморального імунітету, особливостях порушень клітинного імунітету у хворих на ГА БЕЕ, а також місцевого імунітету порожнини рота, крім того розглядається цитокіновий профіль периферійної крові як предиктор розвитку ГА БЕЕ.

Дисертант, посилаючись на результати власних досліджень, наголошує, що у всіх дослідних групах є достовірне ($p \leq 0,5$) відхилення від контрольних значень показників гуморального імунітету, а саме розвивається дизімуноглобулінемія, спостерігається достовірне збільшення в крові кількості СД₃, СД₈, СД₁₉, та зменшення СД₁₆ клітин лімфоцитів при тяжкому ступені захворювання під час рецидиву. Виявлена наочна відмінність у цитокіновому профілі хворих на ГА БЕЕ від хворих з рецидивним простим герпесом, яка може свідчити про роль цитокинів у формуванні ГА БЕЕ. Виявлені значні порушення місцевого захисту, які характеризуються дефіцитом з JgA, лізоциму та зниженням рН, а також зниженням активності організму.

На прикінці розділу дисертант робить резюме, але не наводить джерела літератури, в яких опубліковані матеріали розділу.

П'ятий розділ роботи присвячено оцінці ендогенної інтоксикації організму у хворих на ГА БЕЕ.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації організму дисертант використовувала найбільш простий та поширений спосіб, який базується на

визначення рівня молекул пептидів середньої маси (МСМ) и автором встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($R=0,84$) між рівнем середньомолекулярних пептидів та тяжкістю ГА БЕЕ, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації і дає підставу для включення в схеми комплексного лікування хворих методів детоксикаційної терапії.

Шостий розділ роботи дисертант присвятив обґрунтуванню диференційованого підходу до лікування ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ та оцінки ефективності і складається з трох підрозділів в яких розглянуті питання: обґрунтування диференційованої терапії та диспансеризації хворих на ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ; клінічна ефективність лікування ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ; імунний статус хворих на ГА БЕЕ після проведеного лікування.

Дисертантом доведено:

- розроблен патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів (Ацикловір – для базової протівірусної терапії, імуномодулятор Лікопід і енторосорбент Ентеросгель), які спрямовані на зменшення інтенсивності клінічних проявів ГА БЕЕ та профілактику рецидивів захворювання;

- високу клінічну ефективність розробленого лікувально-профілактичного комплексу підтверджено відсутністю рецидивів ГА БЕЕ в продовж двох років спостереження у 27,2% хворих;

- після проведеної терапії з використанням препарату Лікопід рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові хворих були значно вищі ніж у осіб, які отримували тільки етіотропне лікування.

Дисертантом розроблено алгоритм діагностики та лікування хворих на ГА БЕЕ що дає можливість підвищити ефективність лікування, покращити працездатність та зменшити кількість ускладнень.

Розділ добре складений на основі доказової медицини.

Далі дисертант зупиняється на аналізі та узагальненні отриманих результатів. У ньому проведено обґрунтоване обговорення результатів клінічних досліджень.

Висновки відповідають складу отриманих дисертантом результатів, але треба скоротити текстову частину, залишив тільки суть.

За планом дискусії прошу відповісти на деякі запитання:

1. Судячи з власних досліджень який відсоток займає синдром Стівенса-Джонсона серед захворювань на БЕЕ?

2. Який відсоток займає спільне ураження слизової оболонки порожнини рота і шкіри при БЕЕ?

3. Чи всім хворим з ГА БЕЕ Ви призначали Ацикловір для базової противірусної терапії?

4. Чи доцільно призначають препарат з імуномодулюючою дією Лікопід при інших захворюваннях де спостерігається зниження імунітету?

Зауваження, які були зроблені щодо оформлення дисертації не носять принципового характеру і не впливають на суть і позитивну оцінку роботи.

Заключення

Дисертаційна робота Денісової Мілюсі Тимурівни «Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією» є завершеним науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми порожнини рота та губ на основі вивчення клініко-імунологічних закономірностей перебігу захворювання, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

За своєю актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків і практичному значенню робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України

від 24.07.2013р. №567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015р.) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор Денісова Мілюся Тимурівна заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент
Професор кафедри
хірургічної стоматології,
щелепно-лицевої хірургії
та стоматології ХМАПО
д.мед.н., професор

Підпис  Кучевляк В.Ф.
Вчений секретар

