

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу М. Т.Денісової
«Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною
ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією»,
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія до спеціалізованої вченої
ради Д. 26.613.09 Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут
стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

I. Актуальність теми.

На сьогоднішній день значно зросла поширеність різних алергійних захворювань, які згідно даних різних авторів займають до 50% всіх захворювань. Зокрема у порожнині рота алергійні захворювання слизової оболонки зустрічаються згідно даних різних авторів від 20 до 60% випадків. Така значна розповсюдженість алергійних захворювань слизової оболонки порожнини рота і обумовлює актуальність даної наукової проблеми. Серед всіх захворювань слизової оболонки порожнини рота багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значне місце. Вона характеризується різноманітністю форм та клінічної картини, тяжкістю ураження, поєднанням з ураженнями інших слизових оболонок та шкіри пацієнтів.

Окрім власне певних алергенів виявлено багато інфекційних збудників, які можуть слугувати поштовхом до розвитку найбільш поширеного різновиду багатоформної ексудативної еритеми – її інфекційно-алергійної форми. Досить часто таким чинником розвитку БЕЕ є герпесвірусна інфекція. На сьогоднішній день є достатньо даних літератури стосовно ролі вірусу простого герпесу у розвитку багатоформної ексудативної еритеми, його безпосереднього зв'язку з виникненням та подальшими рецидивами захворюваннями. Згідно статистичних даних питома вага багатоформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом, серед всіх її форм, сягає 80%. Така висока частота обумовлює проблему диференційної діагностики ураження, своєчасного ефективного лікування та профілактики захворювання.

На сьогоднішній день одною із актуальних тем у вивченні патогенетичних механізмів розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота (як і низки інших патологічних станів є визначення ролі імунної системи. Численні дані літератури вказують на наявність взаємозв'язку між імунною системою та захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, проте і на сьогоднішній день немає повної ясності у цій взаємодії. Враховуючи значення різних порушень імунної системи та їх взаємозв'язку при виникненні захворювань слизової оболонки рота представляє значний інтерес з точки зору розробки більш ефективних патогенетичних методів лікування.

Одним з вирішальних факторів у порушенні функціонування імунної системи є наявність персистуючої вірусної інфекції. Вона приводить до послаблення імунної системи на фоні чого можуть активуватися наявні або виникнути інші запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота. Найбільш поширеною (практично до 100%) та досить погано лікованою вірусною інфекцією є ураження викликані вірусами герпесу. Окрім цих уражень наявність герпесвірусної інфекції досить сильно впливає на розвиток

інших захворювань слизової оболонки порожнини рота. На сьогоднішній день досить мало даних про зв'язок герметичних уражень із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Враховуючи це актуальним є вивчення різноманітних взаємозв'язків персистуючої вірусної інфекції із алергійними ураженнями, зокрема багатформною ексудативною еритемою, вивчення можливого патогенезу цих поєднаних уражень та розробки ефективних методів лікування герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми. Зважаючи на вищевикладене, тема дисертаційної роботи М. Т.Денісової та проблема лікування багатформної ексудативної еритеми на фоні персистуючої герпесвірусної інфекції є своєчасною і актуальною для терапевтичної стоматології.

Дисертаційна робота М. Т.Денісової виконана згідно плану НДР кафедри загальної стоматології Одеського національного медичного університету: «Особливості діагностики і клінічного перебігу захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота в осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» (№ ДР 0114U007010). Автор є безпосереднім співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

II. Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота М. Т.Денісової присвячена підвищенню ефективності лікування герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання.

Для вирішення поставленої наукової задачі автором поставлені конкретні задачі дослідження: визначити особливості клінічного перебігу герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми; медико-соціальні та загально-клінічні предиктори виникнення захворювання; оцінити стан загального, місцевого імунітету та рівень ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему; обґрунтувати та розробити диференційований підхід до лікування герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота та губ; визначити клінічну ефективність розроблених схем лікування

Дисертаційна робота М. Т.Денісової виконана на сучасному науковому рівні та достатньому клінічному та лабораторному матеріалі. Для вирішення поставлених у дисертації задач автором проведені епідеміологічні, клінічні, біохімічні, імунологічні, лабораторні та статистичні дослідження. Отримані результати дисертаційної роботи, проведених наукових досліджень, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості клінічних спостережень (450 обстежених, з яких 159 хворих на БЕЕ та 30 осіб контрольної групи) та лабораторних досліджень. Використані методи сучасні, адекватні поставленим задачам дисертаційної роботи та дозволяють отримати вірогідні результати. Об'єм клінічних, імунологічних, біохімічних та лабораторних досліджень

достатній і дозволяє отримати достовірні результати, які оброблені математичними методами за допомогою персональних комп'ютерів.

Теоретичне значення дисертаційної роботи. Автором вперше визначені особливості патогенезу та клінічного перебігу герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми. Вперше встановлено, що герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу. Визначено популяційні та індивідуальні предиктори та проведено ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми. Визначено клініко-нозологічну структуру захворювань пародонта й твердих тканин зубів у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему. Встановлено значні порушення імунного статусу в рецидивному періоді герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми. Вперше встановлено відмінність у цитокіновому профілі хворих на герпес-асоційованої БЕЕ від хворих з рецидивним простим герпесом, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми. Доведено, що в патогенезі рецидиву герпес-асоційованої БЕЕ мають місце достовірні порушення стану місцевої реактивності ротової порожнини. Показана патогенетична роль ендогенної інтоксикації в патогенезі герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та проведена оцінка ефективності лікування у найближчі та віддалені терміни спостережень.

Практичне значення даної дисертаційної роботи полягає в обґрунтуванні та розробці ефективних схем комплексної терапії герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми з включенням препаратів Лікопід, Ацикловір та Ентеросгель. На підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та спільних ланок патогенезу рецидивуючого простого герпесу та герпес-асоційованої БЕЕ, а також наслідків впливу дистрофічно-запальних захворювань пародонта, незадовільного стану гігієни порожнини рота, низки медико-соціальних чинників (паління), визначення ролі ендоінтоксикації та типів імунопатогенезу захворювання підвищена ефективність профілактики герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми.

Отримані результати дозволяють автору рекомендувати науково обґрунтовані методики лікування для застосування в широкій стоматологічній практиці в стоматологічних закладах України. Запропоновані автором методи лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми впроваджені в стоматологічних закладах міст України.

Отримані результати проведених наукових досліджень відображені в достатній кількості (8 робіт) надрукованих наукових праць, із них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у наукових виданнях інших країн.

III. Оцінка змісту роботи, її значення у цілому, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота М. Т.Денісової «Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатоформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією» побудована за традиційною схемою і складається з вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та

списку використаної літератури, який містить 206 джерел, з яких 55 написано латиницею. Роботу викладено на 195 сторінках машинопису, добре ілюстровано 51 таблицею та 8 малюнками.

В огляді літератури представлений аналіз літератури щодо сучасних поглядів на патогенез, клініку та лікування герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки рота та губ. В окремих підрозділах розглянуті актуальні аспекти патогенезу та клінічної картини багатоформної ексудативної еритеми; роль вірусів сімейства *Herpesviridae* в розвитку багатоформної ексудативної еритеми; роль імунних порушень в патогенезі багатоформної ексудативної еритеми, асоційованої з простим герпесом; методи виявлення та усунення ендогенної інтоксикації у хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему слизової оболонки порожнини рота та губ; сучасні підходи до лікування герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота та губ. Детально висвітлені різні аспекти цієї проблеми, представлені основні напрямки наукових досліджень. Автором критично, з глибоким аналізом оброблена велика кількість літературних джерел, наведена оцінка стану цього питання в стоматологічній літературі і тому зауважень до цього розділу немає. Даний розділ займає досить значний об'єм і викладений на 29 сторінках.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» наведена загальна клінічна характеристика обстежених та застосованих методик дослідження. Приведені методики клінічних, біохімічних, імунологічних та лабораторних досліджень. В цілому розділ викладений інформативно, зауважень немає.

У третьому розділі «Особливості клінічного перебігу ГА БЕЕ слизової оболонки рота та губ» представлені певні особливості клінічної картини захворювання. Зокрема було показано, що клінічні прояви герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми у досліджуваних хворих у 98,7% випадках були локалізовані на червоній каймі губ, у 63,64% на слизовій оболонці порожнини рота, частіше за все на яснах (46,75%) та язика (32,47%), шкірі навколоротової зони (41,56%); типові для багатоформної ексудативної еритеми прояви на шкірі верхніх кінцівок виявлені лише у 2,6% при тяжкому перебігу захворювання.

У хворих на багатоформну ексудативну еритему іншого генезу ураження слизової оболонки рота спостерігали у всіх без виключення випадках, переважно елементи ураження локалізувалися у передніх відділах ротової порожнини.

Ситуаційний аналіз клінічного перебігу герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми та стоматологічного здоров'я пацієнтів, зокрема, стану твердих тканин та пародонта, засвідчив його чітку залежність від наявності вторинного бактеріального інфікування, роль якого може відігравати генералізований пародонтит переважно I-II ступеню тяжкості, каріозні порожнини на контактних поверхнях зубів та пришийковій ділянці, що в цілому підтримує незадовільний стан гігієни порожнини рота.

Виявлено, що найбільш значимим чинником ймовірності герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми є хронічні захворювання органів травного тракту, захворювання щитоподібної залози, часті простудні захворювання та хвороби органів дихальної системи. На підставі цих даних

були визначені критерії для формування груп високого ризику щодо розвитку герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми.

Встановлено, що на стан стоматологічного здоров'я хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему негативний вплив спричиняють такі фактори, як поширені каріозні ураження зубів та достатньо активний дистрофічно-запальний процес у пародонті.

Таким чином встановлено, що у переважної кількості випадків герпес-асоційована багатформна ексудативна еритема 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. Більш ніж у 50% випадків має місце місцева екзематизація та імпетиґінізація простого герпесу.

Даний розділ викладений на 46 сторінках, добре ілюстрований 13 таблицями і 6 малюнками.

Четвертий розділ «Стан імунної системи у хворих на ГА БЕЕ». Виявлено, що у хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему зі збільшенням ступеню тяжкості перебігу патологічного процесу змінюються показники гуморального імунітету. Розвивається дизімуноглобулінемія внаслідок зниження концентрації IgA та підвищення рівня IgG в сироватці крові, а також підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК). Виявлена низка характерних патологічних змін клітинного імунітету у хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему. Виявлена наочна відмінність у цитокіновому профілі хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему від хворих з рецидивним простим герпесом, яка може свідчити про роль цитокінів у формуванні захворювання. При дослідженні детермінант місцевої реактивності ротової порожнини виявлені значні порушення ланки неспецифічного захисту. Вони характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням рН. Встановлені достовірні зміни цитологічного профілю середовища порожнини рота, зростання дегенеративних форм нейтрофільних лейкоцитів та зниження активності їх фагоцитозу. Розділ викладений на 20 сторінках, ілюстрований 8 таблицями та малюнками.

П'ятий розділ «Оцінка ендогенної інтоксикації організму у хворих на герпесасоційовану багатформну ексудативну еритему». Дослідження показників ендогенної інтоксикації організму показало, що у хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему залежно від тяжкості захворювання виявлений виражений ступінь ендогенної інтоксикації, який корелює зі ступенем тяжкості захворювання. Отримані результати дають підставу для включення в схеми комплексного лікування хворих на герпес-асоційовану багатформну ексудативну еритему методів детоксикаційної терапії - як загального впливу, так і безпосередньої дії на тканини пародонта та слизової оболонки порожнини рота на тлі професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота. Розділ викладений на 7 сторінках, добре ілюстрований 3 таблицями та малюнками.

Шостий розділ «Обґрунтування диференційованого підходу до лікування герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки

рота та губ та оцінка ефективності». Для вибору оптимального підходу до методу лікування використовували уніфіковану оцінку статусу пацієнта, яка базується на визначенні клінічного індексу терапевтичної тактики. Показано, що при застосуванні запропонованих схем лікування при комплексному застосуванні препаратів Лікопід із детоксикаційною терапією Ентеросгелем на загальному та місцевому рівнях досягається висока клінічна ефективність лікування. Включення імунодулювального препарату Лікопід в комплексну терапію хворих на герпес-асоційовану багатоформну ексудативну еритему продемонструвало доцільність його використання при глибоких змінах в імунній системі хворих зі значним переважанням гуморальної відповіді під час рецидиву. При комплексному лікуванні за розробленими схемами: клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) відмічено у 27,2%, значне покращення – у 22,1% випадках спостереження. Зменшення частоти рецидивів вдвічі (незначне покращення) зареєстровано у 18,2% хворих. За даними проведеного дослідження можна відмітити значний імунокорегувальний ефект саме препарату Лікопід за інтенсивною схемою на фоні системної детоксикаційної терапії Ентеросгелем. Препарат Лікопід зменшує кількість IL-4 і IL-10 в крові хворих в 1,2 і 1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії. Розділ викладений на 44 сторінках, добре ілюстрований малюнками та 26 таблицями.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» присвячений аналізу та узагальненню отриманих автором результатів дослідження. В ньому приведене обґрунтоване обговорення результатів проведених клінічних, імунологічних, біохімічних та лабораторних досліджень, які порівнюються з отриманими раніше даними. В цілому визначене значення отриманих результатів для теорії та практики терапевтичної стоматології.

У дисертаційній роботі автором досить інформативно представлені отримані при проведенні дослідження результати, проте вважаю за необхідне поставити автору дисертації декілька запитань:

Яка питома вага герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми порожнини рота та губ серед всіх її форм?

Чим Ви можете об'єктивно довести, що саме герпесвірусна інфекція є причиною розвитку даного виду інфекційно-алергійної багатоформної ексудативної еритеми?

Ви стверджуєте, що на основі ситуаційного аналізу клінічних особливостей розвитку та перебігу, ступеню тяжкості захворювання, клініко-імунологічних характеристик та рівня ендогенної інтоксикації сформовано типи імунопатогенезу герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми. Які саме типи імунопатогенезу Вами виділені?

Незважаючи на виявлені незначні недоліки та зауваження, принципових зауважень щодо оформлення, подання матеріалу в дисертації та суті викладених результатів немає.

Висновки витікають із проведених автором досліджень, опубліковані роботи повністю відображають основний зміст дисертації.

Заключення.

Дисертаційна робота М. Т.Денісової «Оптимізація діагностики та лікування хворих з багатформною ексудативною еритемою, асоційованою з герпесвірусною інфекцією» є закінченим науковим дослідженням, присвяченим вирішенню актуальної наукової задачі стоматології – підвищенню ефективності лікування герпес-асоційованої багатформної ексудативної еритеми слизової оболонки порожнини рота на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, рівня ендотоксикації організму та обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії і профілактики захворювання. За актуальністю, метою і завданням дослідження та обґрунтованістю отриманих наукових положень дисертація відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєнню вченого звання старшого наукового співробітника» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р., № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент
завідувач кафедру терапевтичної стоматології
Національного медичного університету імені
О.О.Богомольця, доктор медичних наук,
професор



Handwritten signature of A.V. Borisenko

А.В.Борисенко

ЗАСВІДЧУЮ
МЕДИЧНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
Handwritten signature of the medical secretary
06 2019 р.