

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Азатяна Ваге Юрьевича на тему «Клинико-морфологические особенности, иммунологические и микробиологические сдвиги в полости рта при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ-инфекции и оценка эффективности комплексного лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.00.12. Стоматология.

Актуальность темы диссертации

Вопросы совершенствования диагностики, профилактики и лечения заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки рта (далее – СОР) являются актуальными и социально-значимыми среди текущих проблем современной стоматологии. Они связаны с достаточно широкой распространенностью поражений СОР и пародонта, разнообразием нозологических форм и их связью с системными патологиями, имеющимися определенными трудностями правильной диагностики и последующего лечения. При соматических заболеваниях, в частности желудочно-кишечного

тракта и печени наблюдаются поражения СОР и пародонта. Последние десятилетия XX века и текущий период времени демонстрируют рост заболеваемости вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией.

В зарубежной научной литературе представлено достаточно большое количество материалов, касающихся изучения проявлений в полости рта хронических диффузных заболеваний печени. Имеется достаточно данных, свидетельствующих о развитии многочисленных нарушений в органах челюстно-лицевой области на фоне вирусных гепатитов, а не только в органах желудочно-кишечного тракта, печени, иммунной системе и пр.

Установление возможности внепеченочной репликации вирусов гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), в том числе в СОР и тканях пародонта, стало важным открытием в гепатологии.

Известно, что к числу первых симптомов ВИЧ у человека относятся поражения полости рта, характеризующиеся достаточно большим разнообразием форм. Многие общесоматические процессы и воспалительные заболевания полости рта имеют патогенетическую общность, которая обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканевых структур с приобретением ими аутоантигенных свойств. Основополагающую роль при возникновении таких изменений играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунологических процессов. В основе хронизации воспалительного процесса лежат взаимосвязи состояний пародонта с провоспалительными свойствами и противовоспалительной активностью.

В связи с этим, в целях уточнения генеза воспалительных заболеваний полости рта и общего патогенетического механизма в целом, несомненный интерес для практикующих стоматологов представляет изучение неспецифических детоксицирующих систем полости рта у больных с соматическими заболеваниями.

Полость рта является благоприятной средой для роста и поддержания жизнедеятельности микроорганизмов и представляет собой сложный и стабильный микробиоценоз. Количественный и качественный состав микробиоты ротовой полости определяется реактивностью организма, а соматические заболевания, снижая резистентность организма, способствуют негативному влиянию микробиоты на слизистую оболочку полости рта и пародонт, в частности. При этом микроорганизмы ротовой полости способны вызывать сенсibilизацию и нарушать иммунологический статус организма.

Развитие поражений СОР усугубляет течение основного заболевания, обуславливает специфику проводимых лечебных мероприятий. Правильная и своевременная оценка состояния СОР, а также выбор специалистом необходимых средств рационального лечения, являются актуальными вопросами современной стоматологии.

Согласно результатам ранее проведенных многочисленных исследований, только одновременная коррекция состояния внутренних органов и полости рта дает необходимый терапевтический эффект при лечении больных.

В изученных научных исследованиях не уделялось достаточного внимания таким важным аспектам, как влияние очагов хронической инфекции в полости рта на общее состояние пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией. Учитывая тяжесть заболеваний, при которых в патологический процесс вовлечены различные органы и системы организма больного, требуется формировать комплексный подход к ранней диагностике и лечению заболеваний органов полости рта у пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией, с определением непосредственной роли врача-стоматолога.

Анализ открытых научных литературных источников показал отсутствие достаточных сведений, касающихся сравнительного одномоментного и многостороннего изучения состояния СОР и пародонта, цитокинового профиля ротовой жидкости и микробного пейзажа полости рта, а также морфологической и иммуногистохимической характеристики тканей

СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции. Практически не представлены работы, посвященные изучению указанных показателей до и после проведения комплексного лечения.

Исходя из изложенного ранее становится очевидной актуальность и важность диссертационной работы В.Ю. Азатяна, посвященной проведению комплексного изучения состояния СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции.

Связь выполненной работы с научными программами

Диссертационная работа В.Ю. Азатяна является значимой как для науки, так и для практического здравоохранения, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ереванского Государственного медицинского университета им. М. Гераци.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором работы впервые проведена систематизация ведущих патогномоничных симптомов поражений СОР и пародонта, осуществлен сравнительный анализ частоты выявления этих симптомов при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции.

Установлено, что нарушение рельефа СОР и наличие налета на поверхности языка являются общими характерными симптомами и встречаются с одинаковой периодичностью при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции. При этом геморрагии на слизистой оболочке щек и твердого неба с высокой степенью достоверности характерны для вирусных гепатитов В и С; телеангиоэктазии и очаги десквамации эпителия на поверхности языка – для ВГС; эрозии на губах и трещины в углах рта – для ВИЧ-инфекции.

Впервые получено подтверждение того, что маргинальная и альвеолярная части десны при ВИЧ-инфекции поражаются чаще, что, в свою очередь, проявляется кровоточивостью, отеком, гиперемией и рыхлостью

десневых сосочков. Последняя обнаружена практически только у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При сравнении стоматологического статуса пациентов с вирусными гепатитами В и С гиперемия, отек и кровоточивость достоверно чаще выявляются при ВГВ, а цианоз – только у пациентов с ВГС. После проведения соответствующего комплексного лечения основные патогномоничные симптомы достоверно претерпевают динамику в сторону улучшения и выявляются с меньшей частотой.

Впервые достоверно установлено, что высокая частота выявления гипосаливации при ВГВ и ВГС может являться косвенным признаком сиалотропности вирусов гепатитов В и С. Сравнительным анализом впервые получены данные о том, что микробный пейзаж при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции имеет определенные различия. Так, обильный рост *S. aureus* и *Str. pyogenes* характерен только для ВИЧ-инфекции, *Veillonella* и *Actinomyces* – для ВГС. *E.coli* и *Klebsiella*, а также грибы рода *Candida* высеваются при всех изученных патологиях. Однако при ВИЧ-инфекции частота выявления обильного роста последней может достигать 95,6%.

Критерием эффективности проведенного лечения явилось отсутствие обильного роста указанных микроорганизмов. Изучение цитокинового профиля ротовой жидкости впервые показало практически аналогичные закономерности повышения уровня провоспалительного цитокина IL-2 и противовоспалительного цитокина IL-10, а также снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 и прямую корреляционную связь между повышением уровня IL-2 и IL-10. После лечения наблюдается улучшение показателей с сохранением тех же закономерностей.

Патоморфологическое исследование СОР позволило определить лимфоплазмочитарную инфильтрацию практически у всех изученных пациентов с ВГВ и ВГС в то время как у пациентов с ВИЧ-инфекцией – лишь в 10% случаев. Примесь нейтрофилов была выявлена у 90% ВИЧ-инфицированных.

Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало

позитивную реакцию в лимфоцитах на CD20⁺ и CD3⁺ при вирусных гепатитах В и С и негативную – при ВИЧ-инфекции.

Диссертация В.Ю. Азатяна выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. При проведении работы использованы современные лабораторные методы исследования.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная и практическая значимость диссертации В.Ю. Азатяна очевидна и не вызывает сомнений.

В ходе работы автором выявлены и систематизированы достоверные патогномоничные симптомы, а также определены новые дифференциально-диагностические критерии поражений СОР и пародонта, характерные для вирусных гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции, которые могут быть использованы в текущей практической деятельности врачей-стоматологов и инфекционистов. Оформлен 1 патент на изобретение. Положения представленной диссертации могут быть использованы как в практическом здравоохранении, так и при проведении дальнейших научных исследований.

Выполненная В.Ю. Азатяном диссертация бесспорно перспективна как для системы профессионального здравоохранения, так и для науки и практики.

Объем и структура диссертации

Структура и содержание диссертации находятся в логическом единстве и соответствуют поставленной цели.

Целью проведения исследований является изучение клинкоморфологических особенностей, микробиологических и иммунологических сдвигов в полости рта при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ-инфекции и дальнейшая оценка эффективности комплексного лечения.

Диссертация представляет собой монографический труд, объем, структура и оформление которого не вызывают вопросов и возражений.

Работа изложена на 258 страницах компьютерного набора, включает введение, обзор литературы, материал и методы исследований, две главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и алгоритм ранней диагностики поражений СОР и пародонта при подозрении на ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцию. работа хорошо иллюстрирована 65 таблицами и 126 рисунками.

Необходимо отметить проведенный интересный и детальный обзор литературы, в котором приведены современные научные и практические представления о состоянии СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции, со ссылками на 380 источников – армяноязычных (5), русскоязычных (108) и зарубежных авторов (267), опубликованных, в основном, за последние 10 лет (97%).

Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК РА, написана литературным языком, легко читается и принципиальных замечаний к оформлению работы нет.

Во введении автором раскрывается актуальность проведенной работы, представляется цель и восемь задач, обосновывается научная новизна, практическая значимость и семь положений, выносимых на защиту. Основные положения и выводы исследований достаточно полно отражены в 36 печатных работах, в том числе 6 статьях в журналах платформы WoS и Scopus. Результаты исследований доложены на различных международных и местных конгрессах и конференциях.

Анализ опубликованных по теме диссертации печатных работ показывает, что в них достаточно полно отражены результаты исследований.

В обзоре литературы подробно изучены и проанализированы печатные материалы, посвященные проблемам поражения СОР и пародонта при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции, этиопатогенеза, состояния микробного пейзажа полости рта, определению про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости, патоморфологических и иммуногистохимических (местного клеточного и

гуморального иммунитета) изменений, лечению пациентов. Автором приведены данные по современному состоянию изучаемой проблемы. Анализ позволил диссертанту аргументированно выбрать тему работы, определить ряд нерешенных актуальных вопросов.

Материалы представлены в логической последовательности, что отражает глубокое и всестороннее осмысление автором рассматриваемой проблемы. Четко выделен дизайн исследования, критерии включения и исключения.

В главе «Материал и методы исследования» автором представлен анализ результатов объективного, лабораторного (микробиологическое, иммуноферментный анализ определения количественного содержания цитокинов в ротовой жидкости), патоморфологического и иммуногистохимического (определение CD3 (clone SP7 для определения Т-лимфоцитов) и CD20 (clone L26 для определения В-лимфоцитов) в биоптатах СОР), инструментальных методов исследования и комплексного лечения 381 пациента с поражениями СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции.

Диссертантом выполнено углубленное клинико-лабораторное обследование (381 пациент).

Объем исследования следует признать достаточным, а методы исследования современными и объективными.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов статистических программ SPSS IBM, R и Excel 2013. Excel 2013 был использован для ввода данных, SPSS IBM и R – для статистических анализов. Проведенный дескриптивный анализ включал в себя следующие показатели: процентное распределение в группе (%) при категорических данных; среднее значение (СЗ), отклонение от среднего значения (СО), минимальные и максимальные значения для непрерывных данных. Статистически достоверная разница между группами пациентов рассчитывалась методом χ^2 для категорических данных и методом t- критерий Стьюдента при сравнении каждой отдельной группы с контрольной группой или между двумя группами.

Все полученные непрерывные данные были предварительно рассмотрены на распределение для использования параметрических и непараметрических методов анализа. Оценка эффективности лечения осуществлялась статистическими методами одновыборочного t-критерия и критерия знаковых рангов Вилкоксона.

По всем вышеперечисленным методикам исследования указанные критерии были отражены в разработанной автором «Медицинской карте стоматологического пациента».

Третья глава состоит из четырех разделов, в которых автор описывает состояние СОР и пародонта, изучает особенности микробного пейзажа полости рта, определяет уровень цитокинового профиля ротовой жидкости, как провоспалительных (IL-2 и γ -INF), так и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов, осуществляет патоморфологические и иммуногистохимические исследования биоптатов СОР при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции до проведения комплексного лечения. Автором представлено сравнение полученных результатов с результатами лиц контрольной группы, а также проведен сравнительный анализ изученных показателей между собой.

Четвертая глава содержит три раздела, где автор описывает результаты полученных исследований после проведенного комплексного лечения. Комплексное лечение включает в себе стоматологическое лечение по общепринятому протоколу, а также местное применение пробиотического средства «Брефовил» саше для коррекции нарушений микробиоценоза в полости рта и этиотропное лечение изучаемых вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. Соискатель изучил состояние СОР и пародонта, микробный пейзаж полости рта, а также состояние уровня цитокинового профиля у пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты сравнивались с результатами, полученными среди пациентов тех же групп до проведенного комплексного лечения.

В пятой главе подробно обсуждены полученные результаты, которые сравниваются с данными, представленными в научной литературе.

Представленный соискателем алгоритм ранней диагностики поражений СОР и пародонта при подозрении на ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцию может иметь практическое применение в работе врачей-стоматологов, инфекционистов и семейных врачей.

Выводы и практические рекомендации отражают суть проведенного исследования и являются естественным продолжением фактических результатов исследования, их достоверность не вызывает сомнений. Содержание автореферата отражает содержание проделанной работы и полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автором выполнен достаточный объем работы, который может считаться завершенным в рамках проводимого исследования. Диссертационное исследование В.Ю. Азатяна соответствует паспорту специальности 14.00.12 – «Стоматология».

Принципиальных замечаний по диссертации и к автореферату нет. Имеются отдельные стилистические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

Однако при прочтении в качестве дискуссии имеются вопросы:

1. По какой причине определение уровня цитокинов в ротовой жидкости, а не в крови у пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией?
2. Чем объясняете высокий процент гипосаливации при ВГВ и ВГС?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе

Обоснованность базовых положений и выводов, приведенных в диссертации, основана на обширном клиническом материале с использованием современных высокоинформативных методов исследований. Полученные результаты внедрены в практическую деятельность в стоматологической поликлинике № 1 Ереванского Государственного медицинского университета

им. М. Гераци. Материалы диссертационной работы используются в текущем учебном процессе с интернами и ординаторами, студентами старших курсов Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, а также при проведении практических занятий с врачами-стоматологами и инфекционистами в системе последиplomного профессионального образования.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Обоснованность и достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

При выполнении работы использованы современные информативные методы. Полученные данные обобщены в соответствии с общепринятыми методиками. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, основываются на достаточном количестве клинических наблюдений. Поставленные задачи решены полностью. Научные положения и выводы логично вытекают из проведенных исследований. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы, конкретны, выполнимы для практической стоматологии и заслуживают одобрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Азатяна Ваге Юрьевича на тему: «Клинико-морфологические особенности, иммунологические и микробиологические сдвиги в полости рта при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ-инфекции и оценка эффективности комплексного лечения» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи современной стоматологии.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям пункта 8 «Положения о присуждении ученых степеней» в

