

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Яковенко Людмили Миколаївни на дисертаційну роботу Лобача Юрія Борисовича «Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей з запальними неспецифічними захворюваннями піднижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Актуальність теми

Поширеність гострих та хронічних лімфаденітів щелепно-лицевої ділянки за останні десятиріччя значно зросла, а деякі нозологічні форми мають тенденцію до прогресування. За даними науковців кількість їх коливається від 20 до 45%. Така негативна тенденція обумовлена наявністю великої кількості етіологічних факторів, що приймають участь у виникненні лімфаденітів, складністю диференційної діагностики, недостатністю обґрунтованих патогенетичних підходів до лікування за умов зниження чутливості умовно-патогенних і патогенних штамів мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів та природної резистентності макроорганізму. Це змушує вносити корективи як в тактику застосування окремих діагностичних прийомів, так і в процес лікування гострих гнійних та хронічних лімфаденітів.

Діагностика неспецифічних лімфаденітів ЩЛД у дітей викликає певні труднощі, оскільки важко виявити джерело інфікування. Число помилок становить від 26 до 67,8%. Залучення нових високоінформативних, мало травматичних методів, які відображають динаміку запального процесу, не травмують психіку дитини, надає можливість лікарю чітко встановити діагноз, а значить і визначитися з тактикою лікування.

Сьогодні значна увага при виникненні лімфаденітів щелепно-лицевої локалізації приділяється недосконалості захисних механізмів безпосередньо самої слизової оболонки порожнини рота, на поверхні якої відбувається контакт з чинниками, які несуть в собі ознаки антигенного навантаження.

Відомості про особливості розподілу імунокомпетентних клітин в окремих ділянках слизової оболонки порожнини рота і на рівні зубощелепних сегментів, їх кількісні та якісні характеристики при запальних процесах як одонтогенного, так і неодонтогенного походження, залишається дискутабельними, потребують подальшого вивчення, що і обумовлює актуальність даної наукової роботи.

Дисертаційна робота являється фрагментами науково-дослідних робіт Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Удосконалення патогенетичних підходів до комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит» (номер державної реєстрації 0110U000449) та «Удосконалення методів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей із факторами ризику» (номер державної реєстрації 0111U006302). Автор є безпосереднім виконавцем частини даної теми.

Наукова новизна

Отримало подальший розвиток питання стосовно доповнення відомостей про стоматологічний статус, стан гігієни порожнини рота у хворих із гострим гнійним та хронічним гіперпластичним піднижньощелепним лімфаденітом.

На підставі результатів доплерографії доповнено наукові дані про структурні зміни підщелепних лімфатичних вузлів та вираженість локальних гемоциркуляторних розладів в них, залежно від етіологічного чинника, терміну захворювання, гостроти запалення.

Вперше встановлено, що при гострому та хронічному лімфаденітах одонтогенного походження, в ясеневому краї виявляються морфологічні зміни у вигляді ознак дистрофії епітеліального прошарку, наявності осередків інфільтрації інтерепітеліальними лейкоцитами, лімфоцитами,

плазматичними клітинами та еозинофілами на тлі локальних порушень в мікроциркуляторному руслі у сітчастому шарі власної пластинки. Це свідчить про напруженість місцевого імунітету, з більш значною вираженістю проявів при гострому гнійному одонтогенному лімфаденіті.

Вперше встановлено, що у хворих з гострим гнійним неодонтогенним лімфаденітом в периферійній крові на рівні 06, 08 секстанту прослідковується зниження кількості CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клітин, зі збереженням на фізіологічному рівні лімфоцитів – супресорів, а з гострим одонтогенним лімфаденітом – зменшується кількість CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+, що супроводжується підвищенням рівня CD 8+ клітин і вказує на супресорну спрямованість імунної відповіді. При загостренні хронічного процесу в періапикальних тканинах зруйнованого зуба відбувається зниження популяції CD 8+ лімфоцитів на тлі активізації імунної реакції організму.

Вперше встановлено, що при хронічному гіперпластичному піднижньощелепному лімфаденіті одонтогенного і неодонтогенного походження, в крові показники лімфоцитарного пулу мали тенденцію до зниження. За наявності причинного зуба вони були більш виражені, як і супресорна спрямованість імунної відповіді.

Вперше отримано результати стосовно розподілу CD 1, CD 3, CD 20, CD 38, CD 45, CD 68 імуноцитів в межах зубоясеневого епітелію та власної пластинки зубоясенєвого краю, що в сукупності з попередніми показниками патогенетично обґрунтовує показання включення до комплексу лікувальних заходів різних форм лімфаденітів фармакологічних імуномодельючих препаратів.

Практичне значення

Дисертантом проведена значна робота по вивченню і узагальненню клінічних проявів, результатів доплерографічного дослідження гострого гнійного і хронічного гіперпластичного піднижньощелепного лімфаденіту як одонтогенного, так і неодонтогенного походження. Для більш об'єктивного визначення ступеня порушень локального імунітету на рівні слизової

оболонки в межах 06, 08 секстанту лікарям-стоматологам та педіатрам рекомендується використовувати, запропонований виконавцем, спосіб оцінки клітинного імунітету, який базується на вивченні феномену експресії поверхневих маркерів лімфоцитів при різних нозологічних формах захворювання, особливо при тяжкому перебігу.

Отримані результати стали підґрунтям для включення в лікувальний комплекс імуномодельюючих препаратів різних фармакологічних груп при значних змінах показників лімфоцитарного пулу в крові.

Основні положення дисертації впроваджено в практику дитячої міської клінічної стоматологічної поліклініки м. Полтави, міської дитячої клінічної лікарні м. Полтави, Полтавської обласної стоматологічної поліклініки, першої міської клінічної лікарні м. Полтави. Вони також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології та кафедрі дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава); дитячої стоматології, щелепно-лицьової хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету; хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Харківського національного медичного університету; загальної та хірургічної стоматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; ортопедичної стоматології та ортодонтії дорослих Харківської медичної академії післядипломної освіти; стоматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету; хірургічної стоматології Одеського національного медичного університету; стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Достовірність отриманих результатів, основних положень, висновків та практичних рекомендацій обумовлені значним обсягом клінічних спостережень – 100 пацієнтів з гострими гнійними та хронічними гіперпластичними лімфаденітами одонтогенного і неодонтогенного походження, які залежно від етіологічного фактору та гостроти запалення розділені на 4 групи.

Для вирішення поставлених завдань автором використано загальноклінічні, лабораторні та спеціальні методи дослідження. Особлива увага приділена інформативним методикам дослідження стану локального імунітету на рівні слизової оболонки порожнини рота і периферійної крові, які відповідають сучасним вимогам стосовно проведення наукових розробок.

Використані уніфіковані методи статистичної обробки забезпечують високий ступінь достовірності результатів і суттєву аргументацію основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій.

Оцінка змісту дисертація

Дисертація Лобача Юрія Борисовича викладена на 196 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою. Побудована за традиційною схемою та складається із вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти і методи дослідження», двох особистих розділів досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. До списку використаної літератури увійшло 303 джерела інформації із яких 187 кирилицею та 116 латиницею. Назва дисертаційної роботи сформульована чітко та повністю відображає її основний зміст, включаючи об'єкт та предмет дослідження.

У «Вступі» визначено актуальність обраного науковим керівником і дисертантом напрямку досліджень, сформульована мета і намічені завдання для її досягнення, наведено дані про наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, відомості про публікації.

Огляд літератури (розділ 1) представлено на 39 сторінках та складається з 3 підрозділів. У першому з них в повній мірі висвітлені морфофункціональні особливості лімфатичної системи в віковому аспекті, причини виникнення гострих та хронічних лімфаденітів щелепно-лицевої ділянки, проаналізовано процес патогенезу та описано клінічний перебіг даних захворювань. Вагому місце відведено обговоренню заходів, що стосуються можливості застосування сучасних діагностичних критеріїв та оціночних тестів для оптимізації процесів диференційної діагностики різних нозологічних форм лімфаденітів.

У другому підрозділі вказані наукові дані стосовно морфологічних особливостей будови та імунокомпетентності слизової оболонки порожнини рота. Особлива увага приділена ролі змін морфологічної архітекtonіки лімфоїдної субстанції при хронічних лімфаденітах. Зокрема, наведені принципові відмінності гістологічної будови при довгостроковій персистенції в лімфатичній системі банальної, вірусної інфекції, наявності супутніх соматичних захворювань та алергічного компонента. Детально охарактеризовано реакція різних зон лімфатичного вузла на зовнішні чинники та вказано на їх значення у формуванні реакції гіперплазії лімфоїдної субстанції.

Третій - включає відомості про сучасні підходи до профілактики та лікування лімфаденітів. Акцентована увага на тому, що при виборі фармакологічних препаратів і їх обсягу слід враховувати вікові анатомо-фізіологічні особливості організму дитини, етіологічний фактор, наявність загально-соматичних захворювань. Вказується на необхідність залучення до комплексу лікувальних заходів фізіотерапевтичних процедур та обговорено основні напрями формування профілактичної спрямованості роботи з даною групою хворих. Велику увагу приділено застосуванню сучасних методів імунокорекції в складі комплексного лікування різних нозологічних форм лімфаденітів.

В загальному плані розділ написано в логічній послідовності, кожен із підрозділів, як і розділ в цілому, закінчуються резюме, що дає можливість отримати уявлення про стан проблеми на сьогоднішній день та підтверджує

необхідність проведення подальших наукових досліджень в даному напрямку.

Слід зауважити, що розділ дещо перевантажений інформацією, яка не зовсім відноситься до тематики дослідження, а саме:

- про рівень трансамінази при гепатиті;
- призначені антибіотики за умови не виявлення причини лімфаденіту;
- техніки накладання компресів та мазі;
- застосування фізпроцедур при лімфаденітах.

Розділ 2 «Об'єкти та методи дослідження» викладена на 15 сторінках та включає в себе 7 підрозділів, відповідно до кожного виду застосованих методів обстеження.

Представлено загальну характеристику хворих в чотирьох групах спостереження, які розподілені у відповідності причинного фактора, що сприяв виникненню лімфаденіту, дана вікова характеристика пацієнтів і групи контролю та розподіл їх в залежності від статі.

Оцінка клінічних проявів захворювання, стоматологічного статусу проводились на підставі загальноклінічного обстеження. Для уточнення структурних змін та підтвердження діагнозу певної форми лімфаденіту перед оперативним втручанням та верифікації процесу в сумнівних та складних випадках використовували ДГ, пункційну та екстирпаційну біопсії. Оцінку експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові слизової оболонки порожнини рота в ділянці перехідної складки проводили за власною методикою, яка передбачала визначення кількісних змін імунокомпетентних клітин лімфоцитарного пулу при різних формах лімфаденітів.

Заслугове на увагу імуногістохімічне дослідження, яке дало змогу встановити характерні особливості розподілу імунокомпетентних клітин в тканинах маргінального краю ясен та лімфатичних вузлів при їх хронічному запаленні. Наведено відомості про методи статистичної обробки, які застосовувались для оцінки отриманих цифрових результатів.

В цілому матеріал розділу відображає дизайн дослідження. Але наводити результати ДГ піднижньощелепних лімфовузлів 25 практично здорових дітей доцільно було б в наступному розділі. Наведені рис.2.3, 2.4, 2.5 демонструють вигляд лімфовузлів, що не відповідає змісту розділу.

3-й розділ **«Клінічна характеристика гострого гнійного одонтогенного та неодонтогенного піднижньощелепного лімфаденіту, стоматологічний статус, морфологічний та імуногістохімічний стан ясеневого краю в межах 06, 08 секстанту»** викладений на 35 сторінках та включає в себе 3 підрозділи.

В підрозділах 3.1. **«Клінічна характеристика, стоматологічний статус, морфологічна структура та імуногістохімічні зміни ясеневого краю при гострому гнійному неодонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті»**, 3.2. **«Клінічна характеристика, стоматологічний статус, морфологічна структура та імуногістохімічні зміни ясеневого краю при гострому гнійному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті (періодонтит в стадії ремісії)»**, 3.3. **«Клінічна характеристика, стоматологічний статус, морфологічна структура та імуногістохімічні зміни ясеневого краю при гострому гнійному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті (періодонтит в стадії загострення)»** проведено аналіз клінічної картини, стоматологічного статусу, морфологічної структури та імуногістохімічних змін ясеневого краю вмісту субпопуляції лімфоцитів в периферійній крові у 22 пацієнтів із гострим гнійним неодонтогенним піднижньощелепним лімфаденітом та у 42 хворих з гострим одонтогенним гнійним лімфаденітом залежно від стадії загострення чи ремісії періодонтиту причинного зуба.

Загалом в розділі представлені обґрунтовані дані клінічного обстеження, ультразвукового, морфологічного, імуногістохімічного дослідження пацієнтів цієї групи. Детально викладені зміни лімфатичних вузлів на ДГ залежно від доби запалення, чинника. На жаль, автор не підкреслив більш значущі ознаки доплерографії залежно від етіологічного чинника та гостроти, доби перебігу запалення, які б націлювали лікаря до чіткого визначення діагнозу та своїх дій в подальшому.

Четвертий розділ «Клінічна характеристика хронічного гіперпластичного одонтогенного та неодонтогенного піднижньощелепного лімфаденіту, стоматологічний статус, морфологічний та імуногістохімічний стан ясеневого краю в межах 06, 08 секстанту і тканин лімфатичного вузла» висвітлений на 26 сторінках і складається з двох підрозділів, в яких за тією ж схемою викладені результати досліджень.

В підрозділах 4.1 «Клінічна характеристика, стоматологічний статус, морфологічна та імуногістохімічна характеристика хронічного гіперпластичного неодонтогенного піднижньощелепного лімфаденіту і ясеневого краю», 4.2 «Клінічна характеристика, стоматологічний статус, морфологічна та імуногістохімічна характеристика хронічного гіперпластичного одонтогенного піднижньощелепного лімфаденіту і ясеневого краю» в яких згідно поставлених завдань було досліджено клінічні, ультразвукові ознаки лімфаденіту, морфологічні, імуногістохімічні зміни в тканинах ясеневого краю та лімфатичного вузла, вивчено стан експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові у 36 пацієнтів. Як і в попередньому розділі, автору необхідно було б акцентувати увагу на можливості проведення диференційної діагностики на підставі даних ДГ. Крім того, треба було б уточнити при яких кількісних змінах показників місцевої імунної відповіді тканин ясеневого сосочка та поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові, необхідно проводити імунокорекцію.

Розділ 5 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень» представлений на 27 сторінках. Автор об'єктивно та аргументовано співставив результати досліджень в групах пацієнтів. Порівняння показників проводилося тільки після їх статистичної обробки абсолютних числових величин, що є методологічно вірним. Також в обговоренні результатів була проведена аналітична оцінка особистих напрацювань з відомими аналогічними роботами, які присвячені даній тематиці. В завершенні даного розділу був зроблений логічний висновок про можливість високої вірогідності визначення патогенетично обґрунтованого диференційованого

підходу до вибору імунокорегуючого препарату і необхідність додаткового включення їх до складу комплексу лікувальних заходів хворих з різними нозологічними формами гострих і хронічних лімфаденітів.

Висновки та практичні рекомендації відповідають змісту дисертаційної роботи, отриманим результатам, поставленій меті і завданням.

Автореферат вміщує суть та основні положення дисертації. Результати досліджень опубліковані у 8 наукових працях, із них 4 статті у фахових виданнях України, 1 – закордонна (Білорусь), та в тезах у збірнику наукових праць. Отримано патент України на корисну модель, видано інформаційний лист.

Зауваження

1. Розділ «Огляд літератури» занадто розширений і містить інформацію, яка є додатковою, а не основною.

2. У всіх підрозділах розділу «Матеріали і методи обстеження» краще було б навести кількість проведених досліджень відповідно до певної методики обстеження.

3. Для розуміння клініцистами особливостей клінічної картини, ДГ, змін місцевого та загального імунного стану при хронічних неондонтогенних лімфаденітах необхідно було навести перелік чинників, і частіше є причиною його.

4. У разі стертої клінічної картини як при гострому, так і при хронічному лімфаденітах, особливого діагностичного значення набувають ДГ дослідження. Тому, автору необхідно було б виділити показники-ризик ДГ.

5. Серед показників експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові у хворих із гострими та хронічними лімфаденітами слід було виділити критичні їх значення, які потребують призначення імуномодуляторів.

6. Цікавими для науковців і практичних лікарів є отримані дані щодо морфологічних та імунологічних змін в зубоясеневих сосочках. Хотілось би, щоб дисертант, більш чітко визначив тактику лікаря залежно від показників

розподілу CD 1, CD 3, CD 20, CD 38, CD 45, CD 68 імуніцитів в межах зубо-ясеневого епітелію та власної пластинки.

Запитання

1. Як давність запального процесу впливає на інтерпретацію результатів морфологічних досліджень лімфатичних вузлів?
2. Яким чином банальна інфекція, що супроводжує перебіг лімфаденіту, впливає на можливість формування імунодифіцитного стану?
3. Чи враховувалися соматичні захворювання дітей з хронічним гіперпластичним лімфаденітом неондонтогенного походження, якщо так, то які? Ваш погляд на їх вплив щодо сенсibiliзації організму.

Висновок

Дисертаційна робота Лобача Юрія Борисовича «Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей з запальними неспецифічними захворюваннями піднижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні» являється завершеною науковою працею в якій отримані нові дані, котрі дозволили довести наявність взаємозв'язку між різними нозологічними формами піднижньощелепного лімфаденіту та імунікомпетентністю слизової оболонки порожнини рота в межах 06, 08 секстанту, що відкриває перспективи до застосування у цієї категорії хворих фармакологічних препаратів з вибірковими імунімоделюючими властивостями.

Робота виконана відповідно до сучасних вимог, має наукову новизну і практичну значимість. Значний об'єм клінічних спостережень, застосування загальноклінічних та спеціальних методів дослідження, сучасних комп'ютерних програм для статистичної обробки отриманих результатів дозволили сформулювати наукові положення і надати практичні рекомендації, що витікають із її змісту.

Основні напрацювання відображено в авторефераті, 8 публікаціях, із них 4 у фахових виданнях України, 1 у закордонному журналі і тезах у

збірнику наукових праць. Отримано патент України на корисну модель, видано інформаційний лист.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року за № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 - стоматологія

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор

кафедри хірургічної стоматології

та щелепно-лицьової хірургії дитячого

віку, Національного медичного університету

імені О. О. Богомольця МОЗ України

Яковенко Л. М.

