

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Григорьева Сергея Сергеевича на диссертационную работу Азатьяна 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 к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.12 - «Стоматология»

### Актуальность темы исследования

Последние четыре десятилетия ознаменовались резким ростом числа вирусных заболеваний печени, особенно парентеральных вирусных гепатитов, характеризующихся высокой хронизацией течения, развитием множества осложнений и смертностью, что определило медико-социальную важность проблемы вирусных гепатитов. Всемирная Ассамблея здравоохранения признала вирусные гепатиты В и С одной из ведущих проблем здравоохранения в мире. Принята глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатами («Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis»), включив показатель смертности от данных заболеваний в число 10 ключевых индикаторов оценки состояния системы здравоохранения и поставив целью снижение смертности, ассоциированной с инфекциями, вызванной ВГВ и ВГС к 2030 году на 65%.

Этиология многих хронических поражений печени остается неуточненной, но даже цирроз печени вирусной этиологии, который следует расценивать как финальную, IV стадию хронического ВГ, нередко ошибочно шифруется кодами «К» из класса болезней органов пищеварения, а не кодами «В» из класса инфекционных заболеваний по классификатору МКБ-10.

Немаловажным является тот факт, что именно работники медицинских специальностей (центров гемодиализа и клинических

лабораторий, акушеры-гинекологи, хирурги и стоматологи и т.д.) работают в зоне риска, и подвергаются особому риску заражения.

Важным открытием в гепатологии явилось установление возможности внепеченочной репликации вирусов гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) в том числе в СОР и тканях пародонта.

Поражения полости рта у людей, зараженных ВИЧ, относятся к числу первых симптомов заболевания, характеризующихся большим разнообразием.

Полость рта представляет собой своеобразный, сложный и стабильный микробиоценоз, является благоприятной средой для роста и поддержания жизнедеятельности микроорганизмов. Количественный и качественный состав микробиоты ротовой полости определяется реактивностью организма, а соматические заболевания, угнетая резистентность организма, способствуют негативному влиянию микробиоты на состояние СОР и пародонт.

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией, первичным изменениям, проявляющимся в полости рта, незаслуженно уделено мало места.

Диссертационное исследование В.Ю.Азатьяна, направлено на углубленное изучение влияния общего состояния пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией на изменения со стороны тканей и органов полости рта.

Автор ставит целью работы важность разработки комплексного подхода к ранней диагностике и лечению заболеваний органов полости рта у пациентов ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией, с определением роли и места врача-стоматолога на этапах динамического наблюдения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается использованием достаточного количества материала, большим объемом проведенных исследований. Автором проведено

клиническое и инструментальное обследование 381 пациентов (95- с вирусным гепатитом В, 96 – с вирусным гепатитом С, 90- с ВИЧ-инфекцией и 100 пациентов контрольной группы). Значительный объем проделанной работы, продиктован необходимостью сравнительных исследований пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции с поражениями СОР и пародонта с пациентами контрольной группы – пациентами с поражениями СОР и пародонта без упомянутых инфекций.

Глубина обследования пациентов, проведенный комплекс исследований, подробная тщательная обработка материалов, включая статистическую обработку с использованием современных программ, позволили диссертанту выдвинуть научные положения, имеющие большое значение для науки и практической медицины.

Объем проведенных исследований, современные методологические подходы, адекватная статистическая обработка полученных результатов позволяют диссертанту логично обосновать выводы, практические рекомендации оппонированной диссертационной работы.

### **Научная новизна и практическая значимость**

Диссертантом впервые систематизированы ведущие патогномичные симптомы поражений СОР и пародонта, а также проведен 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 частотой при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции. В то же время, геморрагии на слизистой щек и твердом небе с высокой степенью достоверности характерны для пациентов с вирусными гепатитами В и С, телеангиэктазии и очаги десквамации эпителия на поверхности языка – для пациентов с ВГС. Эрозии на губах, трещины в углах рта, ярко-красный цвет СОР и языка характерны для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Впервые установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией поражение маргинальной и альвеолярной части десны в виде кровоточивости, отека, гиперемии и рыхлости межзубных десневых сосочков встречается более чем в 90,0% случаев, поэтому выявленный комплекс симптомов можно считать патогномичным. При этом рыхлость межзубных десневых сосочков выявлена только у пациентов с ВИЧ – инфекцией. При проведенном сравнительном анализе состояния слизистой оболочки рта у более 65,0% пациентов с ВГВ выявлена гиперемия, отек и кровоточивость, а цианоз – только у пациентов с ВГС.

После проведенного комплексного лечения основные патогномичные симптомы достоверно претерпевают положительную динамику и выявляются с достоверно меньшей частотой.

Диссертантом достоверно установлена высокая частота выявления гипосаливации у пациентов с ВГВ и ВГС, что может быть косвенным признаком сиалотропности вирусов гепатитов В и С.

При сравнительном анализе выявлено, что микробный пейзаж полости рта у пациентов с вирусными гепатитами В, С и ВИЧ-инфекцией отличается своеобразием. Необходимо отметить, что у всех исследуемых пациентов основных групп обильного роста патогенных микроорганизмов не выявлено, кроме пациентов с ВИЧ-инфекцией, у более 95,0% у которых, диагностирован обильный рост *Candida spp.* При этом выявлена разновариабельная полимикробность умеренного роста в каждой группе.

При изучении цитокинового профиля ротовой жидкости впервые установлены практически одинаковые закономерности повышения уровня провоспалительного цитокина IL-2 и противовоспалительного цитокина IL-10, а также снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 и прямая корреляционная связь между повышением уровня IL-2 и IL-10. Проведенное лечение позволило достичь стабильных показателей с теми же закономерностями в сторону улучшения.

Полученные результаты патоморфологического исследования СОР доказали, что характерным явилось определение лимфоплазмоцитарной инфильтрации практически у всех пациентов в группах с ВГВ и ВГС, в то время, как в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией - лишь в 10% случаев, примесь нейтрофилов выявлена у 90% ВИЧ-инфицированных. Иммуногистохимическое исследование определило позитивную реакцию в лимфоцитах на CD20+ и CD3+ при вирусных гепатитах В и С, и негативную – при ВИЧ-инфекции.

Практическая значимость диссертации В.Ю. Азатяна очевидна.

Автором выявлены и систематизированы достоверные патогномоничные симптомы, а также определены новые дифференциально-диагностические критерии поражений СОР и пародонта, характерные для вирусного гепатита В, вирусного гепатита С, а также ВИЧ-инфекции, которые будут использованы в практике врачей-стоматологов.

**Апробация работы и внедрение результатов.** Материалы диссертации докладывались на научно-практических конференциях стоматологов, инфекционистов и гепатологов, в том числе с международным участием, и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ в рецензируемых журналах, в том числе 6 - в журналах WoS и Scopus.

Полученные результаты внедрены в стоматологической поликлинике № 1 Ереванского Государственного Медицинского Университета им. М. Гераци и стоматологическом медицинском центре “КЛАНСЕ”. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе с ординаторами, а также студентами старших курсов Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, а также используются при проведении практических занятий с врачами-стоматологами на факультете непрерывного последипломного профессионального образования.

Положения диссертации могут быть использованы и при проведении дальнейших научных исследований.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**

Диссертация представляет собой завершенный труд, объем, структура и оформление которого не вызывает 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, написана по традиционному плану, иллюстрирована 65 таблицами и 126 рисунками. Содержание работы в полной мере соответствует поставленным целям и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту, этапы исследования изложены автором последовательно.

Во введении четко определены цель и задачи исследования, соответствующие сформулированной теме.

В главе 1 автором достаточно полно отражено состояние вопроса со ссылками на 380 источников, в основном (92%) за последние 7-10 лет. Хочется подчеркнуть детальный и проработанный обзор литературы, в котором приводятся полные современные представления о состоянии СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции.

В работе подробно отражены этиология и патогенез изучаемых заболеваний, состояние микробного пейзажа в полости рта, определение про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости (РЖ), патоморфологических и иммуногистохимических изменений, комплексное лечение пациентов. Диссертант приводит данные по современному состоянию изучаемой проблемы, а проведенный тщательный анализ позволил аргументировано выбрать тему работы и определить ряд нерешенных вопросов.

Глава 2 отражает дизайн исследования, материалы, клинические и лабораторные (микробиологические, ИФА, патоморфологические и иммуногистохимические) методы исследования. Объем исследования

следует признать достаточным, а выбранные методы современными и объективными. Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов статистических программ SPSS IBM, R и Excel 2013, выполнена на высоком современном уровне.

В главе 3 "Результаты собственных исследований до лечения" состоящей из четырех подглав, диссертант описывает состояние СОР и пародонта, представил полученные данные микробного пейзажа полости рта, результаты определения уровня цитокинового профиля в РЖ, как провоспалительных (IL-2 и  $\gamma$ -INF), так и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов. В данной главе особый интерес заслуживает подглава 3.4, в которой автором впервые предложен метод исследования патоморфологического и иммуногистохимического 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 при названных нозологиях между собой.

В главе 4 проведена оценка эффективности комплексного лечения, включающего в себя стоматологическое лечение на фоне основного этиотропного лечения у пациентов с вирусными гепатитами В и С и ВИЧ-инфекцией. Стоматологическое лечение включало санацию полости рта по утвержденному протоколу, а также местное применение пробиотического средства "Брефовил" в виде саше для коррекции нарушений микробиоценоза в полости рта. Диссертант изучил состояние СОР и пародонта, микробный пейзаж полости рта, а также состояние уровня цитокинового профиля у пациентов с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией после проведенного лечения. Полученные результаты сравнил с результатами, полученными среди пациентов тех же групп до проведенного комплексного лечения.

В 5-ой главе скрупулезно обсуждены полученные результаты, которые сравнены с данными литературы.

Представленный автором алгоритм ранней диагностики поражений СОР и пародонта при подозрении на ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцию имеет практическое применение в работе врачей-стоматологов.

Заключение, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации, достоверно подтверждены изложенным материалом, отвечают поставленной цели и задачам, вытекают последовательно из содержания работы. Практические рекомендации конкретны, выполнимы, соответствуют научным положениям диссертации. Представленный в диссертации анализ большого объема выполненного материала, применение современных технологий научного изучения, полнота публикаций в рецензируемых изданиях позволяют считать полученные результаты диссертационной работы Азатяна В.Ю. в полной мере обоснованными и достоверными. Общая оценка диссертационной работы В.Ю.Азатяна положительная, принципиальных замечаний нет. Имеющиеся отдельные опечатки и погрешности не снижают ее практической ценности и носят редакционный характер. Автореферат отражает суть проведенного исследования и ключевые положения диссертационной работы.

Однако есть вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. С чем связана негативная реакция в лимфоцитах на CD3 и CD20 маркеры при ВИЧ-инфекции?
2. Почему Вами выбрана методика удаления зубных отложений с помощью ручных инструментов?

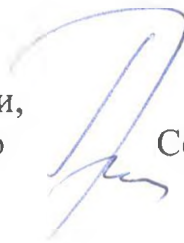
### **Заключение**

На основании всего выше изложенного можно заключить, что диссертационная работа Азатяна Ваге Юрьевича «Клинико-морфологические особенности, иммунологические и микробиологические сдвиги в полости рта при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ-инфекции и оценка эффективности комплексного лечения», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Есяяна Лазаря Карленовича,



представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.12 - «Стоматология», является завершённым научным трудом и по актуальности темы, объёму изучаемого материала, современным подходам к проведению исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, соответствует требованиям пункта 8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» РА, а ее автор Азатян Ваге Юрьевич достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.00.12. – «Стоматология».

Официальный оппонент  
Заведующий кафедрой терапевтической  
стоматологии и пропедевтики  
стоматологических заболеваний  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
« 11 » мая 2023 года



Сергей Сергеевич Григорьев

Подпись Григорьева С.С. заверяю:

Начальник управления кадровой политики  
и правового обеспечения ФГБОУ  
ВО УГМУ Минздрава России



Н.А. Поляк

« 11 » мая 2023 г.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, 620028

Телефон: 8 (343) 214-86-71,

Факс: 8 (343) 371 64 00

Сайт: <http://www.usma.ru>; e-mail: [usma@usma.ru](mailto:usma@usma.ru)