

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Походенько-Чудаковой Ирины Олеговны на диссертацию Селифановой Елены Ивановны на тему «Клинико-морфологическая оценка поражения слюнных желез и стоматологический статус пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне патогенетического лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. – Стоматология (медицинские науки).

Актуальность исследования

Болезнь Шегрена занимает второе место по частоте встречаемости среди всех аутоиммунных заболеваний, уступая ревматоидному артриту. Как правило, начало заболевания приходится на возрастной отрезок 20-50 лет. При этом женщины заболевают в 9 раз чаще мужчин, чаще в период менопаузы (40-50 лет) (С. Maldini et al., 2014). Это соответствует трудоспособному, фертильному возрасту и определяет социальную значимость проблемы.

Частота синдрома Шегрена варьирует в пределах 4-27%. Частота распространенности указанной патологии в популяции составляет 0,5-1,0% и 2,0-4,8 среди лиц возрастной группы старше 50 лет (Т.Н. Сафонова и соавт., 2013).

В соответствии с сообщением И.В. Гайдук и соавт. (2021) частота развития синдрома Шегрена на фоне аутоиммунной гепатобилиарной патологии является наиболее высокой и варьирует в пределах 50-100%, по сравнению с диффузными поражениями соединительной ткани, на долю которых приходится 5-40%.

Все представленные данные убеждают в значительной распространенности синдрома Шегрена, которая не имеет тенденции к уменьшению.

Ситуацию осложняет, во-первых, то, что клинические проявления аутоиммунных, лимфопролиферативных, гранулематозных, воспалительных, инфекционных, хронических гепатобилиарных и нейроэндокринных заболеваний могут стартовать в челюстно-лицевой области и обозначиться поражением больших и малых слюнных желез (Е.Б. Родионова и соавт., 2017). Во-вторых, синдром Шегрена и болезнь Шегрена представляют собой мультидисциплинарную проблему, лежащую на стыке решения ряда ревматологических, иммунологических, офтальмологических, онкогематологических и других вопросов, требующую многопрофильных исследований для скорпуплезной дифференциальной диагностики и верификации диагноза (Г.Д. Панасюк и соавт., 2020).

Известно, что с 2001 года диагностические критерии болезни Шегрена в Российской Федерации остаются неизменными.

При этом большинство исследователей отмечают значительные сложности в диагностике (А.В. Торгашина, 2021; М.С. Щепанкевич и соавт., 2023), что неизменно отражается на своевременности начала лечения, прогнозе и исходе заболевания, а, следовательно, и качестве жизни пациентов данной категории.

На текущий момент одним из перспективных направлений научных исследований во всем мире стала диагностика по слюне и ротовой жидкости (РЖ)

(А.В. Митронин и соавт., 2021; О.В. Борисова и соавт., 2022). Это обусловлено тем, что как слюна, так и РЖ представляют собой биологические среды организма, обеспечивающие его гомеостаз.

В доступной отечественной и зарубежной специальной литературе имеется достаточно большое число работ, посвященных диагностике и верификации диагнозов по данным слюны и РЖ при соматической патологии (Ф.Н. Гильмиярова и соавт., 2021; T. Nonaka et al., 2022), заболеваниях челюстно-лицевой области (У.Х. Мадалиев и соавт., 2021) в том числе и хирургических (Z. Khurshid et al., 2018), и болезнях слюнных желез (Т.Б. Сульимова и соавт., 2021).

В тоже время исследованию показателей слюны и РЖ при болезни и синдроме Шегрена посвящены единичные исследования (И.В. Гайдук и соавт., 2021; S. Katsiougianis et al., 2016), что явно недостаточно для определения полной палитры функционирования слюнных желез и принятия решений по поводу коррекции и оптимизации лечебного процесса и восстановительного периода для каждого конкретного пациента.

На сегодня очевидно, что болезнь и синдром Шегрена сопряжены с аутоиммунными нарушениями. Это подтверждается гиперпродукцией органоспецифических и органонеспецифических аутоантител (к эпителию слюнных протоков, ревматоидным фактором, антиядерными антителами Ro/SS-A и La/SS-B) (Е.Л. Насонов, 2023). Очевидно, что изменение тактики проведения лечебных мероприятий у пациентов данной категории обусловлено разработкой и внедрением в практическое использование иммуносупрессивных лекарственных средств, которые способны оказывать направленное воздействие как на слюнные железы, так и на полость рта. При этом в специальной литературе имеются только отдельные работы, посвященные исследованию как морфологических, так и функциональных изменений, происходящих в слюнных железах при развитии заболевания и в процессе лечебных мероприятий (С.Г. Раденска-Лоповок и соавт., 2023; M.S. Moosavi et al., 2020).

При этом на данный период времени отсутствуют сведения о роли ядерных антител Ro/SS-A и La/SS-B в паротидной слюне лиц, страдающих иммуновоспалительными ревматическими болезнями, полученные на основе принципов доказательной медицины.

Таким образом, совокупность представленных фактов убеждает в актуальности избранной соискателем темы, а необходимость целенаправленного исследования по повышению эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании анализа морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояния органов полости рта на фоне патогенетического лечения, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Тема представленной диссертационной работы Селифановой Елены Ивановны «Клинико-морфофункциональная оценка поражения слюнных

желез и стоматологический статус у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне патогенетического лечения» выполненная по плану научного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук, ее цель и задачи, положения, выносимые на защиту и основные результаты с практическими рекомендациями по их использованию, имеют непосредственное отношение к отрасли – медицинские науки и полностью соответствуют специальности 3.1.7. – Стоматология.

При анализе результатов, полученных соискателем, а также положений, выносимых на защиту, следует подчеркнуть высокую степень их научной новизны, которую характеризует то, что впервые:

- обобщены и дополнены особенности стоматологического статуса, состояния слюнных желез у лиц с иммуновоспалительными заболеваниями, болезнью и синдромом Шегрена;
- выявлены особенности в динамике развития иммуновоспалительного процесса в слюнных железах у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена, происходящие на фоне иммуносупрессивной терапии;
- в биоптатах малых слюнных желез у лиц с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии выявлена положительная морфологическая динамика (значимое уменьшение лимфоцитарной инфильтрации);
- дана оценка морфологическим изменениям малых слюнных желез на фоне патогенетического лечения, заключающаяся в том, что в зоне дезорганизации паренхимы, протоков и ацинусов констатированы атрофия и склероз, в указанных участках функция железы полностью утрачивается без восстановления ткани;
- исследован паротидный секрет у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на наличие аутоантител РФ, SS-B/LA и SS-A/Ro;
- проведено иммунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета у лиц с болезнью и синдромом Шегрена, при БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлено преобладание общей популяции Т-клеток CD3+, преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических CD8+;
- при микробиологическом исследовании полости рта и паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проведения патогенетического лечения, выявлены значимые видовые и количественные изменения в составе микрофлоры рта, на основании чего разработана классификация дисбактериоза полости рта;
- усовершенствован алгоритм диагностики болезни и синдрома Шегрена и разработаны принципы стоматологической помощи для данной категории пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированные в 5 пунктах, они обоснованы, доказательны и подробно раскрыты в представленной диссертационной работе.

Основные положения диссертации, выводы, практические рекомендации достоверны, научно обоснованы, так как базируются на достаточном числе клинических и лабораторных наблюдений.

Объектом для решения задач определенных для достижения цели послужили: результаты обследования и лечения 224 пациентов в клинике ФГБНУ НИИ ревматологии РАМН в период 2014-2019 гг. Из общего числа которых: 85 человек имели верифицированный диагноз болезни Шегрена (БШ) и составляли основную группу наблюдения, а 139 человек с диагнозом синдром Шегрена (СШ) представляли группу сравнения, включавшую 49 пациентов с ревматоидным артритом (РА) и СШ, 52 – с системной красной волчанкой (СКВ) и СШ, 38 – с системной склеродермией (ССД) и СШ.

Предмет исследования составляли: данные микробиологических, иммунологических, биохимических, цитологических анализов слюны и плазмы крови; результаты стоматологического обследования; данные лучевого исследования слюнных желез; патогистологическое исследование малых слюнных желез.

Все исследования выполненные соискателем проведены в полном соответствии с техническим регламентом, заявленной целью, определенными задачами, объектами и методами диссертационной работы. Достоверность полученных результатов основывается на современной статистической обработке материала с использованием критериев доказательной медицины.

Основные положения диссертации, заключение с выводами и рекомендациями по их практическому использованию логично вытекают из полученных результатов исследования. Они достоверны, научно обоснованы и полностью отражены в материалах опубликованных соискателем.

Научная значимость диссертационной работы Селифановой Елены Ивановны заключается в разработке и решении важной научной проблемы стоматологии на современном этапе – повысить эффективность диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании анализа морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояние органов полости рта на фоне патогенетического лечения, при решении которой:

- выявлены динамические отличия патологического процесса в слюнных железах на фоне проводимой патогенетической терапии у лиц болезнью и синдромом Шегрена (сокращение интервалов или полное отсутствие рецидивов хронического паротита у пациентов с болезнью Шегрена на 22,4%; с ревматоидным артритом и синдром Шегрена – на 12,2%; с системной красной волчанкой и синдром Шегрена – на 11,5%; системной склеродермией и синдром Шегрена – на 15%);

- при сопоставлении результатов патоморфологического исследования малых слюнных желез у наблюдаемых групп пациентов установлено, что наиболее значимые показатели по величине лимфогистиоцитарного инфильтрата в биоптатах имели место у пациентов с БШ по отношению к группе сравнения (в среднем на 134,5 клеток; $p < 0,0001$); на фоне проводимого лечения отмечено уменьшение лимфоидного инфильтрата при БШ от 250 до 120-100 клеток в поле зрения, при СШ – от 120 до 90-70 клеток инфильтрата, однако определить

морфологическое подтверждение перехода БШ и СШ в сиаладенит, не представилось возможным;

– при бактериологическом исследовании выявлено, что состав микробной флоры рта и паротидной слюны при БШ существенно отличается от состава микробной флоры при СШ за счет появления нетипичных видов и высоких титров оральных стрептококков, представителей семейства энтеробактерий и дрожжевых грибов;

– констатировано присутствие в паротидной слюне ревматоидного фактора и Ro/La антиядерных антител у лиц с БШ и СШ, что характеризует активность местного хронического воспалительного процесса степень поражения сосудов микроциркулярного русла в паренхиме околоушных слюнных желез;

– при иммунофенотипировании клеточного состава паротидной слюны у пациентов с БШ и СШ установлено преобладание содержания лимфоцитов популяции CD8+, что имеет значение для патогенеза возможного риска развития лимфопролиферативных состояний.

Практическая значимость диссертации заключается в возможности широкого использования полученных результатов в работе врачей стоматологов и определяется в следующем.

1. Разработан и внедрен штатив для фотографирования пробирок со слюной при выполнении сиалометрии больших слюнных желез (патент на изобретение № 230725, Российская Федерация, опубликован – 18.12.2024, Бюл. № 35).

2. Определено достоверное различие при проведении сиалометрии секрета околоушных желез при синдроме Шегрена 2,0 (0,9-3,5) мл и болезни Шегрена 1,3 (0,5-2,1) мл.

3. Выявлено, что незначительное снижение секреции и ее нормальные значения чаще присутствуют у пациентов с СКВ и СШ 2,4 (1,7-4,0) мл; выраженная стадия ксеростомии чаще констатируется при СШ, поздняя – при БШ.

4. При биохимическом исследовании паротидной слюны отмечен рост уровня активности щелочной фосфатазы у пациентов с БШ более чем в 12,4 раза.

Все перечисленные результаты в совокупности позволяют повысить уровень достоверности диагностики и дифференциальной диагностики у пациентов данной категории.

Социально-экономическая значимость представленного законченного исследования определяется тем, что доказана клиническая эффективность предложенных соискателем диагностических и лечебных мероприятий, позволившая достичь значительного улучшения результатов лечения при реализации комплексного подхода к решению проблемы повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена, позволяющая в значительной мере повысить качество жизни пациентов.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебно-методический процесс на кафедре терапевтической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава

Российской Федерации, а также в практическое использование в ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 62» ДЗМ.

По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, из которых 15 – статьи в журналах, включенных в перечень ВАК Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора наук. Автором диссертационной работы получен один патент.

Анализ представленных публикаций соискателя позволяет сделать заключение о том, что требования ВАК Российской Федерации к опубликованию результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Селифановой Еленой Ивановной выполнены в полном объеме.

Диссертационная работа имеет традиционное построение и состоит из оглавления, введения; общей характеристики работы; главы обзора литературы; главы, характеризующей материалы и методы исследования; 3 глав, посвященных результатам собственных исследований; обсуждения полученных результатов; выводов и практических рекомендаций; перечня сокращений и условных обозначений; списка использованных источников специальной литературы (240 источников: 123 – на русском языке, 117 – на иностранных языках); трех приложений.

Аннотация в полной мере соответствует материалу, представленному в диссертационной работе, отражает ее основные положения, содержание, выводы и практические рекомендации.

На основании изложенного выше имеется основание заключить, что представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации.

Детальный анализ диссертационной работы, аннотации, публикаций соискателя, позволяет заключить, что данная диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам методов исследования и статистической обработки полученных данных. Соискателем квалифицированно и аргументировано решена проблема – повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании исследования морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояние органов полости рта на фоне патогенетического лечения.

Результаты представленной работы были доложены на 16 форумах специалистов в Российской Федерации, в СНГ и в дальнем зарубежье, из которых 7 имеют статус международных.

Представленные результаты исследования, выводы и практические рекомендации, патент на изобретение, число и качество публикаций, внедрение результатов в учебно-методический процесс и в практическое здравоохранение подтверждают, что научная квалификация Селифановой Елены Ивановны соответствует ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. – стоматология.

Вопросы. К представленной диссертационной работе имеются отдельные вопросы, требующие пояснений соискателя.

1. Сформулируйте, пожалуйста, какое научное направление открывает Ваше диссертационное исследование, или какое научное направление оно продолжает?

2. В чем Вы видите перспективу дальнейшего более широкого внедрения результатов, полученных в данном исследовании и планируется ли их международный уровень внедрения в учебно-методический, научно-исследовательский процессы и в практическое здравоохранение?

При этом считаю необходимым подчеркнуть, что заданные вопросы не носят принципиального характера, не снижают высокой научно-практической значимости представленной диссертационной работы и не отражаются на ее положительной оценке.

Заключение

На основании анализа диссертации, автореферата, публикаций соискателя, считаю возможным заключить, что диссертационная работа Селифановой Елены Ивановны выполнена на высоком научно-методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам методов исследования и статистической обработки полученных данных, является законченным самостоятельным исследованием решающим важную научно-прикладную проблему – повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на основании исследования морфофункциональных и клинических особенностей поражения слюнных желез и состояние органов полости рта на фоне патогенетического лечения, что представляет значимый концептуальный этап развития актуального научного направления – совершенствование мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении патологии слюнных желез.

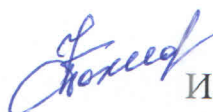
Автору диссертационной работы «Клинико-морфологическая оценка поражения слюнных желез и стоматологический статус пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне патогенетического лечения», Селифановой Елене Ивановне ученая степень доктора медицинских наук может быть присуждена за:

- определение особенностей в динамике развития иммуновоспалительного процесса в слюнных железах у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена, происходящие на фоне иммуносупрессивной терапии;
- выявление положительной морфологической динамики (значимого уменьшения лимфоцитарной инфильтрации) в биоптатах малых слюнных желез у лиц с болезнью и синдромом Шегрена на фоне иммуносупрессивной терапии;
- оценку морфологических изменений малых слюнных желез на фоне патогенетического лечения, заключающаяся в том, что в зоне дезорганизации паренхимы, протоков и ацинусов констатированы атрофия и склероз, в указанных участках функция железы полностью утрачивается без восстановления ткани;
- исследование паротидного секрета у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на наличие аутоантител РФ, SS-B/LA и SS-A/Ro;

- иммунофенотипирование клеточного состава паротидного секрета у лиц с болезнью и синдромом Шегрена, при БШ в отличие от СШ в исследуемом секрете выявлено преобладание общей популяции Т-клеток CD3+, преимущественно за счет увеличения числа цитотоксических CD8+;
- микробиологическое исследование полости рта и паротидной слюны у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне проведения патогенетического лечения и, выявление значимых видовых и количественных изменений в составе микрофлоры рта, что позволило разработать классификацию дисбактериоза полости рта;
- усовершенствование алгоритма диагностики болезни и синдрома Шегрена и разработку принципов стоматологической помощи для данной категории пациентов.

По полученным результатам, их практической значимости, диссертационная работа Селифановой Елены Ивановны «Клинико-морфологическая оценка поражения слюнных желез и стоматологический статус пациентов с болезнью и синдромом Шегрена на фоне патогенетического лечения» является важным научным достижением по специальности 3.1.7. – стоматология, соответствует требованиям п. 9 Положения ВАК Российской Федерации Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой хирургической
стоматологии Учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, профессор



И.О. Походенько-Чудакова



14.05.2025

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.
<https://www.bsmu.by>, тел: +375 17 252-12-01,