

В І Д Г У К

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Яковенко Людмили Миколаївни на дисертаційну роботу Берідзе Бека «Доброякісні пухлини привушних і піднижньощелепних слинних залоз (клініка, діагностика, лікування, профілактика ускладнень)», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.09 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми

Функції, особливості будови слинних залоз (СЗ) та їх анатомо-топографічне взаємовідношення з навколишніми тканинами обумовлюють складність в діагностиці та лікуванні їх захворювань.

Так, за даними наукової літератури, відсоток діагностичних помилок пухлин СЗ коливається від 7 до 46%, а ретроспективний аналіз, проведений дисертантом, визначив ще більшу цифру – 48,6%

Подібність клінічної картини різних пухлин СЗ обґрунтовує необхідність використання додаткових методів дослідження з визначенням їх інформативності. На сьогодні «золотим стандартом» обстеження СЗ є УЗД, доплерографія, МРТ. Останнім часом МРТ застосовують разом із сіалогографією як неінвазивний варіант класичної МРТ. Перевагою її є використання слини в якості природної контрастної речовини, відсутність потреби в катетеризації протоку і можливість дослідження одразу у всіх 4 СЗ. Але проведення такого обстеження потребує додаткового технічного та програмного забезпечення. Враховуючи ці обставини, необхідним є уточнення УЗД, доплерографічної картини при різних формах пухлин та поєднання цих методів з іншими.

Однією із проблем лікування первинних пухлин великих СЗ є їх «взаємовідношення» із залозою, гілками п. *facialis*. Це ускладнює видалення як самої пухлини, так і, у разі необхідності, паренхіми її. Під час відділення гілок лицьового нерву від новоутворення відбувається їх розтягнення або порушення цілісності (повне та часткове). Тому лікування нейропатій, пов'язаних з механічною травмою в післяопераційному періоді залишається актуальним, що робить цю роботу обґрунтованою для дослідження.

Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри щелепно-лицевої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на тему: «Патогенетичне обґрунтування застосування сучасних методів діагностики, особливостей клінічного перебігу та лікування пухлин і пухлиноподібних утворень щелепно-лицевої ділянки та ший, а також їх ускладнень» (державний реєстраційний номер 0112U002849). Основні положення дисертаційної роботи обговорені на міжкафедральній конференції кафедр щелепно-лицевої хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика та кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії КМУ УАНМ (Київ 2015, 2016), 12-му Міжнародному конгресі Грузинської стоматологічної асоціації (Батумі, Грузія, 2016); міжнародна інтернет-конференція (березень 2016).

Наукова новизна

Вперше визначені та математично обґрунтовані два патогномонічних із усіх клінічних симптомів, що є диференційними для плеоморфних та мономорфних аденом СЗ і між злоякісними пухлинами.

Доведено інформативність та ефективність застосування комплексного діагностичного обстеження (УЗД + доплерографія + МРТ + КТ+ сіалографія) хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами великих СЗ при проведенні диференційної діагностики даних новоутворень.

Уточнені морфологічні особливості будови плеоморфних і мономорфних аденом, злоякісних новоутворень великих СЗ за результатами

імуногістохімічного методу, основу якого складало вивчення цитокератинового профілю.

Вперше вивчено електрофізіологічні показники (провідність, резистентність, тонус) гілок лицьового нерву після розтягування, неповного чи повного розриву під час хірургічних втручань на СЗ.

Розроблені критерії прогнозу перебігу реабілітаційного періоду у хворих з нейропатіями лицьового нерву після паротидектомії та методи їх лікування.

Підтверджена ефективність застосування Тантум Верде як профілактичного засобу запальних ускладнень після паротидектомій і екстирпації піднижньощелепної залози.

Практичне значення

Розроблені методи діагностики доброякісних і злоякісних пухлин великих СЗ скорочують терміни доопераційного обстеження хворих.

Запропоновані методи лікування і профілактики післяопераційних неврогенних ускладнень, які виникають у хворих після видалення пухлин привушних і піднижньощелепних СЗ підвищують їх ефективність і скорочують терміни реабілітаційного лікування.

Розроблені методи діагностики і лікування впроваджені в лікувальний процес в щелепно-лицьовому відділенні № 1 міської клінічної лікарні № 12 м.Києва, в центрі щелепно-лищевої хірургії Київської обласної клінічної лікарні, в щелепно-лицьових відділеннях Вінницької обласної клінічної лікарні (м.Вінниця), міській клінічній лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги (м.Запоріжжя), у Львівській обласній клінічній лікарні (м.Львів), в університетському стоматологічному центрі Харківського національного медичного університету (м.Харків), у Дніпропетровській обласній багатопрофільній клінічній лікарні № 4, в стоматологічній клініці "Доктора Р. Левандовського" (м. Коломия), в клініці хірургічної стоматології ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії" (м.Одеса), в стоматологічних

клініках " Van denti ", " Smile-studio ", " Lazer- denti ", " Stoma-dent ", " Ultra-denti ", " Euro-denti ", " New-denti XXL ", " White- denti ", " Beni-denti " (м. Батумі, Грузія).

Результати проведених досліджень впроваджені на кафедрі щелепно-лицевої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, на кафедрах хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Київського медичного університету УАНМ, Львівського медичного університету імені Данила Галицького та Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, на кафедрі хірургічної та терапевтичної стоматології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, на кафедрі хірургічної стоматології Одеського національного медичного університету, на кафедрі стоматології ФПО Дніпропетровської медичної академії, на кафедрі стоматології Харківського 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 підтверджені значним обсягом клінічних спостережень (проведено ретроспективний аналіз 2233 історій хвороби, серед них оцінені результати хірургічного лікування 1139 хворих із захворюваннями привушних СЗ і 1094 хворих піднижньощелепних СЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні за останні 10 років в клініці щелепно-лицевої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика).

Проведено власне клінічне обстеження 268 хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами привушних і піднижньощелепних СЗ на етапах їх обстеження, лікування і в післяопераційному періоді.

Для вирішення поставлених завдань автором використано загальноклінічні, лабораторні та спеціальні методи дослідження, які відповідають сучасним вимогам стосовно проведення наукових розробок.

Усі процедури відповідали умовам Міжнародної конвенції щодо загальних морально-етичних принципів наукових досліджень, що підтверджено заключенням Комісії з питань біоетики КМАПО імені П. Л. Шупика.

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

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота написана російською мовою на 264 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 167 основного тексту, і складається з вступу, огляду літератури, матеріалу і методів обстеження, п'яти розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій списку використаної літератури (321 джерело літератури, з них 114 написані латиницею). Робота ілюстрована 10 таблицями, 102 рисунками. Назва дисертаційної роботи сформульована чітко та повністю відображає її основний зміст, включаючи об'єкт та предмет дослідження.

«**Вступ**» вміщує традиційну інформацію про актуальність обраного напрямку дослідження, мету і завдання для її досягнення, наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження, відомості про публікації.

Огляд літератури представлено на 21 сторінці, складається з 4 підрозділів та заключення. У першому з них в повній мірі висвітлені питання особливостей будови СЗ, їх функція і значення в підтримці здоров'я порожнини рота. Але чи є необхідність у висвітленні цих питань, враховуючи тему та задачі роботи? У другому підрозділі вказані наукові дані стосовно сучасних методів діагностики великих СЗ. Дуже ретельно описаний метод сіалографії водним розчином, але ця інформація є в багатьох підручниках та монографіях. Третій підрозділ включає аналіз наукової літератури з питань лікування пухлин і пухлиноподібних новоутворень СЗ та їх ускладнень.

Враховуючи, що наступний підрозділ присвячений саме останнім, то може ці дані перенести в наступну частину? Четвертий підрозділ описує ускладнення після оперативних втручань на великих СЗ: посттравматичний неврит, нориці, порушення слиновиділення, рецидиви пухлин. В цьому ж підрозділі автор висвітлює особливості перебігу слинокам'яної хвороби. Але не зрозуміло, чи цю хворобу розглядають в контексті ускладнення після видалення СЗ, чи як самостійне захворювання?

В загальному плані розділ дає можливість отримати уявлення про стан проблеми на сьогоднішній день та підтверджує необхідність проведення подальших наукових досліджень в даному напрямку.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» викладений на 19 сторінках. Описано схему аналізу 2233 історій хвороби та результати оцінки хірургічного лікування 1139 хворих із захворюваннями привушних СЗ і 1094 хворих піднижньощелепних слинних залоз, які перебували на стаціонарному лікуванні за останні 10 років в клініці щелепно-лицевої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Описано клінічне, УЗД, доплерографія, рентгенографія, ортопантомографія, КТ, МРТ, сіалографія, мікробіологічні та імуногістохімічне дослідження 268 хворих з доброякісними і злоякісними пухлинами привушних і піднижньощелепних СЗ. Далі наводяться дані про склад склад відомих медикаментозних препаратів які використовувались для лікування нейропатій лицьового нерву. Чи є необхідність описувати ці дані? Можливо варто надати схеми лікування конкретно при кожному ускладненні?

Для обробки отриманих результатів застосовували непараметричний критерій оцінки результатів клініко-лабораторних даних у вигляді критерію "U" (Вілкоксона-Манна-Уїтні), а також методу кутового перетворення за Фішером. Отримані цифрові дані обробляли загальноприйнятим варіаційно-статистичним методом з використанням персонального комп'ютера і пакета статистичних програм «SPSS 11.0 for Windows» і Microsoft Excel 2007 ».

Розділ 3 «Ретроспективний аналіз історій хвороби із захворюваннями привушних і піднижньощелепних слинних залоз за даними клініки щелепно-лицевої хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика», який викладений на 17 сторінках і включає в себе 2 підрозділи та заключення, висвітлює результати аналізу історій хвороб 2233 хворих із захворюваннями великих СЗ. Встановлено, що злоякісні новоутворення привушних СЗ становлять 5,3%, доброякісні пухлини – в 92,9% і пухлиноподібні утворення – в 1,8%. Серед доброякісних епітеліальні пухлини діагностовані в 97,3%, а неепітеліальні – в 2,7%.

Виявлено, що при видаленні доброякісних пухлин привушної СЗ найбільш часто використовувалася субтотальна і тотальна паротидектомія, значно рідше - часткова паротидектомія і секторальна резекція залози. Найбезпечнішою в плані попередження рецидивів пухлин привушної СЗ є субтотальна або тотальна паротидектомія. В 30% випадків рецидиви пухлин зустрічалися після видалення плеоморфних аденом привушних СЗ.

Пухлини і пухлиноподібні утворення піднижньощелепних СЗ склали 15,3% (167 хворих) усіх хвороб піднижньощелепних залоз, які лікувалися в стаціонарі. Злоякісні пухлини піднижньощелепних залоз були діагностовані в 4,8%. Плеоморфні аденоми гістологічно були встановлені в 84,3 % випадків всіх доброякісних епітеліальних новоутворень піднижньощелепних залоз, а мономорфні аденоми – в 15,7%. Післяопераційні рецидиви пухлин виявлені в 2,1% випадків.

В цілому розділ викладений добре, отримані результати підтверджені ілюстраціями. В цьому розділі доцільним було б включити таблиці щодо структури захворювань слинних залоз, видів хірургічного лікування, ускладнень та в заключенні окреслені питання, які будуть вивчатися.

Четвертий розділ «Результати обстеження и диференційної діагностики хворих з пухлинами привушних та піднижньощелепних слинних залоз» представлений на 50 сторінках і складається з 2 підрозділів.

У першому підрозділі описані особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування 268 хворих з пухлинами привушних залоз, а в другому – новоутворення піднижньощелепних залоз.

Автор визначив відсоток діагностичних помилок в стаціонарі при пухлинах привушних СЗ, який сягав 48,72%, а підщелепних СЗ – 13,5%. Дисертант математично обгрунтував, що серед всіх клінічних ознак лише 2 є натовномонічними для моно- та плеоморфної аденом. Також він визначив об'єм діагностичних заходів, які необхідні для встановлення діагнозу цих захворювань СЗ, вивчив стан неспецифічної резистентності організму, що впливає на перебіг післяопераційного періоду. На стор. 80 наводиться серія сіалограм при різних захворюваннях СЗ, але не надаються коментарі щодо їх інтерпретації в контексті роботи.

Даний розділ добре ілюстрований не тільки фото хворими, а й результатами УЗД, доплерографії, МРТ, фото макропрепаратів, що дає можливість в повному об'ємі побачити етапи діагностики новоутворень слинних залоз.

П'ятий розділ «Результати вивчення морфологічних особливостей пухлин великих слинних залоз» викладений на 30 сторінках і складається з 2 підрозділів.

На підставі патоморфологічних досліджень встановлено, що у 14% всіх діагностованих мономорфних аденом привушних СЗ спостерігається вrostання пухлини в капсулу, що потребує часткового видалення залози.

Для плеоморфної аденоми привушних СЗ автор пропонує виділяти чотири варіанти патоморфологічної її будови, а саме: "традиційний" або "класичний" (виявлений у 44,0% обстежуваних); мезенхімальний варіант (у 35,2%); епітеліальний варіант (у 17,6 %); міоепітеліальний варіант (у 3,2%). Найчастіше схильні до рецидивів плеоморфні аденоми з переважанням в її структурі міксоїдної зони (мезенхімально-міксоматозний варіант), а це, в свою чергу, вимагає використання часткової паротидектомії, сегментарної резекції,

субтотальної або тотальної паротидектомії. Малігнізація плеоморфної аденоми зареєстрована у 2,7% хворих.

Обґрунтовано, що при локалізації аденом (мономорфної або плеоморфної) в піднижньощелепній СЗ, необхідно видаляти пухлину єдиним блоком з даної залозою.

Оснoву проведеної імуногістохімічної діагностики пухлин СЗ стало вивчення цитокератинового профілю. Важливе значення має визначення індексу проліферації (Ki-67) пухлинних клітин - в злоякісних пухлинах цей показник становить, зазвичай, більше 10%. Крім цитокератинового профілю, для верифікації плеоморфної аденоми рекомендується використовувати ЕМА, CD 10 (епітеліальний компонент), виментин, GRAF, S100 (міоепітеліальний компонент). Для визначення злоякісних пухлин запропонований чіткий набір імуногістохімічних досліджень залежно від виду новоутворення, а саме: для міоепітеліальної аденоми / карциноми корисним буде виявлення експресії виментину, GRAF, S100, кальпоніну; для ацинозно-клітинної карциноми характерним є експресія ЕМА, РЕА, трансферину, лактоферину, амілази; при діагностиці аденоїд-кістозної карциноми використовують реакцію на bc12, ЕМА (протокових клітини), sm-актин, кальпонін, виментин (міоепітеліальні клітини); при мукоепідермоїдній карциномі характерним буде поєднання експресії ЦК5 / 6, ЦК8, ЦК10 / 13/14 (епідермоїдні клітини) і ЦК8, ЦК 17, ЦК 18, ЦК 19, ЕМА (муцинсекретуючі клітини).

Розділ має гарні ілюстрації, які підтверджують отримані результати.

В шостому розділі «Результати вивчення стану лицьового нерву після проведення паротидектомій» аналізуються дані електрофізіологічних параметрів (провідності, резистентності, тону) ділянок м'яких тканин, які іннервуються лицьовим нервом після паротидектомії. На основі цього запропоновані критерії оцінки часткового чи повного розриву нерву, що є достовірним прогностичним тестом, який вказує на сприятливий або несприятливий перебіг післяопераційного періоду і ефективність проведеного

реабілітаційного лікування нейропатій лицьового нерву.

Встановлено, що у всіх хворих після проведення паротидектомії і екстирпацією піднижньощелепних залоз з неповним або повним розривом гілок лицьового нерву в післяопераційному періоді спостерігається нейропатія даного нерву, яка проявляється парезом мимічної мускулатури відповідної ділянки. Використання апаратурно-програмного комплексу "ДІН-1" в комплексному лікуванні хворих з неповним розривом лицьового нерву після хірургічного втручання дозволило добитися повного відновлення функції лицьового нерву у 87,8% хворих, а при повному – відновити м'язові рухи в післяопераційній травмованій ділянці у 27,6% хворих.

Розділ написано аргументовано з ілюстративним підтвердженням проведених досліджень.

Сьомий розділ: «Профілактика запальних ускладнень у хворих після проведення оперативних втручань на великих слинних залозах»

Для профілактики запальних захворювань СЗ після хірургічних втручань у 30 пацієнтів був застосований нестероїдний протизапальний препарат "Тантум Верде" і у 34 – розчин фурациліну. Ефективність застосування Тантум Верде підтверджено мікробіологічними дослідженнями, пробою Шиллера-Писаревої, індексом РМА. Встановлена його профілактична дія щодо запальних процесів слизової оболонки.

Отримані результати підтверджені графіками, діаграмами, таблицями.

«Аналіз та узагальнення результатів досліджень» представлений на 19 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.

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

Автореферат вміщує суть та основні положення дисертації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них: 7 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в журналі, рекомендованому ВАК Росії; 4 - в збірниках і тезах.

Зауваження

Дисертація оформлена згідно існуючих рекомендацій. Суттєвих недоліків, які б впливали на наукову цінність роботи не виявлено, але є поодинокі зауваження:

1. В заключенні до розділу «Огляд літератури» не окреслені питання застосування діагностичних досліджень, які потребують подальшого вивчення.
2. В розділі «Матеріали та методи» немає потреби наводити інформацію про відомі препарати «Тантум Верде», «Нуклео ЦМФ форте», Нейровітан та Мільгаму.
3. Потребують корекції підписи під рис. 4.5; 4.6; 4.7; 4.10.
4. На стор. 204 «Тантум Верде» автор відносить до антисептичного препарату, хоча за інструкцією відноситься до засобів місцевого застосування у стоматології код АТС D1A D02.
5. В розділі 5, який має назву «Результати вивчення морфологічних особливостей пухлин великих слинних залоз», тобто заявлений як діагностичний, висвітлені лікувальна тактика та ускладнення.

Проте вказані зауваження не впливають на наукову цінність даної роботи та носять лише рекомендаційний характер.

Запитання

1. Чому препаратом порівняння для «Тантум Верде» був обраний фурацилін?

2. За якими критеріями Ви визначали уніцентричний та мультицентричний ріст пухлини?
3. Чим можна пояснити в 3,5 разів більш низький відсоток діагностичних помилок при новоутвореннях підщелепної СЗ ніж привушної СЗ?
4. Що є підставою для проведення сіалографії у пацієнтів із пухлинами привушної та підщелепної СЗ? Яку додаткову інформацію вона може нести у поєднанні із МРТ?
5. Яка етапність застосування додаткових методів дослідження новоутворень СЗ пропонується залежно від локалізації та виду пухлини?

Заключення:

Дисертаційна робота Берідзе Бека «Доброякісні пухлини привушних і піднижньощелепних слинних залоз (клініка, діагностика, лікування, профілактика ускладнень)» є завершеною науково-дослідною працею, яка присвячена рішення актуальної наукової задачі – покращення діагностики, ефективності хірургічного лікування та профілактиці ускладнень у хворих з доброякісними пухлинами привушних та піднижньощелепних слинних залоз.

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.

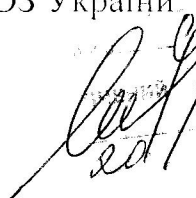
Основні положення дисертації відображено в авторефераті, викладено у 12 наукових роботах, з них: 7 статей у виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в журналі, рекомендованому ВАК Росії; 4 - в збірниках та тезах.

За своєю актуальністю, метою та завданнями дослідження, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів дослідження,

висновків, практичному значенню дисертація Берідзе Бека відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015 р.), а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри хірургічної стоматології
та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку,
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця МОЗ України.


Яковенко Л. М.

Семенченко В. О.