

## ВІДЗИВ

офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Дєєвої Юлії Валеріївни  
на дисертаційну роботу Давиденко Вікторії Леонідівни  
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ  
ЕПІГЛОТИТІВ У ДОРΟΣЛИХ»,  
подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.  
**Актуальність теми дисертації.**

Гострий епіглотит – це захворювання, яке відноситься до ургентної отоларингології, з великим ризиком життєво небезпечних ускладнень при неадекватній лікувальній тактиці аж до летального кінця. І дотепер смертність від цієї патології сягає у дорослих до 7%. Автором звернута увага на категорію дорослих пацієнтів, хоча раніше вважалось це прерогативою дитячого віку, чому присвячено багато досліджень. Причому наголошено, що найбільш складним в діагностиці і лікуванні стає агресивний, часто непередбачуваний перебіг захворювання при скороченні терміну спостереження.

Особливо важким моментом діагностики стає диференціація інфільтративної та абсцедуючої стадії, швидкого прийняття рішення відносно необхідності термінового хірургічного втручання з розтином абсцесу і/або інтубацію, призначення адекватної інтенсивної консервативної терапії. В цьому плані допомагає застосування додаткових неінвазивних, безпечних, візуально інформативних методів діагностики, таких як УЗД, яке успішно використовується при патології глотки. Автором звернуто увагу на застосування цього методу при запальних змінах гортані, а саме надгортаннику. На користь цього методу свідчить відсутність необхідності положення лежачи деякий час, що буває досить складно при ознаках вираженої дихальної недостатності.

Дискутабельними залишаються на сьогодні питання обсягу протизапальної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної терапії в кожному конкретному випадку. І це стосується не тільки особливостей мікробного агенту в етіології гострого епіглотиту у дорослих, які мають розбіжності у різних дослідників, а і напрямку дезінтоксикаційної терапії з урахуванням ступеню ендогенної інтоксикації та порушення функції печінки. Відсутність комплексної

оцінки низки біохімічних показників і корелятивних зв'язків між ними диктує необхідність проведення такого дослідження як в гострий період запалення, так і віддалено для визначення адекватної корекції виявлених порушень.

Якщо гострий епіглотит визначається як запалення надгортанника і оточуючих тканин, то закономірно постає питання про роль і особливості функціонування сполучної тканини в цьому процесі. Наявність поодиноких робіт з цього приводу не дають повного уявлення про це, потребують комплексної оцінки основних параметрів в сукупності з клінічною картиною.

Тому поставлена дисертантом мета роботи - підвищення якості діагностики та ефективності лікування дорослих хворих на гострий епіглотит шляхом використання ультразвукового дослідження і біохімічних тестів, які характеризують ступінь ендогенної інтоксикації та функціонально-структурні порушення сполучної тканини, що дозволить обґрунтовано корегувати тактику ведення пацієнта в найближчому та віддаленому періоді, є, безумовно, актуальною і цікавою як з наукової, так і практичної точки зору.

### **Обґрунтування наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Отримані автором наукові результати ґрунтуються на аналізі достатнього клінічного матеріалу, а саме 86 пацієнтів на гострий епіглотит (середній вік 44,8 років), які поділена на дві групи:

- 59 осіб (69%) з інфільтративною формою,
- 27 осіб (31%) – з абсцедуючою формою,
- контрольну групу 20 здорових осіб (22-45 років),
- 120 історій хвороб пацієнтів на гострий епіглотит, що проходили лікування в стаціонарі за попередні 5 років.

Виявлено, що гендерно-вікова різниці між пацієнтами цих груп була відсутня.

Використані методи сучасні, інформативні і адекватні поставленим завданням. Всі висновки дисертації оригінальні і логічно випливають з її змісту. Практичні рекомендації конкретні, мають важливе значення для

отоларингологів. Робота ілюстрована малюнками і таблицями. Матеріали дисертації викладені в логічній послідовності, науковою мовою.

### **Достовірність і наукова новизна основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Автором проведена комплексна оцінка показників гострого запалення, системи згортання крові, ендогенної інтоксикації, обміну білків, структурно-функціонального стану печінки та сполучної тканини у хворих на гострий епіглотит залежно від періоду захворювання, метаболічних порушень та з'ясована їх значущість як додаткових критеріїв перебігу захворювання.

Автором доведено, що у дорослих на відміну від дітей, мікрофлора є більш різноманітною, з високим ступенем мікробної колонізації (щільністю до  $10^7$ - $10^9$  КУО/г) у 72% хворих. Мікробний акцент зміщений в бік більш агресивної флори пропорційно групам з інфільтрацією чи абсцедуванням. При абсцедуючій формі достовірно частіше виділялись *Staphylococcus aureus*- 37,04% проти 3,85% при інфільтраційній, асоціації двох і більше мікроорганізмів з *Candida spp.*- 44,4% і 21,15 відповідно.

Доведена можливість використання методу двовимірної ехографії гортані з використанням кольорового доплерівського картування. Визначені параметри норми, ознаки інфільтративного запалення (асиметричність форми з розмитими контурами, потовщенням передньо-заднього розміру і неможливість диференціювати його центр, зниження ехогенності, збільшення кількості локусів кровотоку), а також абсцедування (наявність порожнинних осередків з гіпоехогенним неоднорідним вмістом на тлі гетерогенності структури, з посиленням кровотоку по периферії порожнинного утворення).

Вперше констатовано, що розвиток абсцедуючої форми пов'язаний не лише з безпосереднім впливом мікроорганізмів, а і опосередковується через порушення стану сполучної тканини, підвищення вмісту основних метаболітів в крові, зокрема сумарних хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів, загального, зв'язаного і вільного гідроксипроліну. Досліджена

відсутність нормалізації цих показників через 1 місяць після виписки, що зумовлює необхідність проведення корегуючої терапії у віддаленому періоді.

Автором підтверджено кореляцію вмісту у сироватці крові метаболітів сполучної тканини з клінічними проявами і ступенем ендогенної інтоксикації при абсцедуючій формі гострого епіглотиту в гострий період, а також збереження підвищеного рівня СРП через 1 місяць, що потребує пролонгованого призначення нестероїдних протизапальних препаратів. На основі дискримінантного аналізу доведено, що при одночасному підвищенні  $\alpha_1$ -глобуліна, глікопротеїна, СРП і протромбінового часу більше, ніж на 50%, можливо з великим ступенем достовірності діагностувати абсцес надгортанника, необхідність уважного спостереження чи негайного розтину його. Також існує потреба в контролі показників сполучної тканини у віддаленому періоді.

Достовірність отриманих результатів науково-практичного дослідження не викликає сумнівів, докладно описано в методах обстеження, базується на достатній кількості проведених дослідів, адекватно оброблено методами варіаційної статистики.

### **Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих роботах.**

Основні положення дисертації викладені в 11 наукових працях, з них 3 статті в іноземних виданнях та виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 4 тези - в матеріалах науково-практичних конференцій, 1 – методичні рекомендації, затвержені МОЗ України, 1 - патент України на корисну модель. Всі наукові роботи написані в співавторстві.

Автореферат дисертації дає повне уявлення про методи виконання роботи, обсяг досліджень та повністю відображає зміст дисертації.

Основні наукові положення дисертаційної роботи повідомлені і обговорені на: засіданні Харківського медичного товариства отоларингологів (2016, 2017); конференції молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО (2016, м. Харків); XIV міжнародній науковій конференції «Актуальні питання сучасної

медицини», ХНУ ім. В.Н. Каразіна (2017 р., м. Харків).

**Оформлення дисертації та її структура.** Дисертація вміщує 174 сторінки і традиційно складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, 5 розділів (огляд літератури, клінічна характеристика хворих і методи дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів), висновків і практичних рекомендацій. Оформлена 25 малюнками, 37 таблицями. Список використаних джерел вміщує 260 посилань (118 кирилицею, 142 латиною).

У вступі подана актуальність проблеми, обґрунтована мета і відповідні завдання дослідження, визначені об'єкт і підібрані адекватні методи дослідження, сформульована наукова новизна і практичне значення одержаних результатів.

Огляд літератури написаний послідовно, цікаво і легко читається, витриманий у науковому стилі. Даний розділ складається із трьох підрозділів. В першому розглядаються дискусійні питання в етіопатогенезі і клінічній картині гострого епіглотиту у дорослих на сучасному етапі, в другому – дана оцінка існуючим методам діагностики в плані їх візуальної інформативності і безпечності, в третьому - невирішені питання лікувальної тактики.

На підставі аналізу літературних першоджерел автором зроблено висновки про те, які питання діагностично-лікувальної тактики залишаються дискусійними, що і стало предметом дослідження взагалі і поставленим завданням.

Розділ 2 традиційно присвячений клінічній характеристиці хворих та описанню методів дослідження, що були застосовані при виконанні роботи. Розподіл хворих по групах проведений у відповідності із поставленими завданнями та метою дослідження. Коректно описані методики дослідження. Сучасний статистичний аналіз одержаних результатів забезпечив високу вірогідність одержаних результатів.

Розділ 3 присвячений результатам обстеження хворих на гострий епіглотит на початку захворювання. Автором визначено, що згідно даних архів-

ного матеріалу, гострий епіглотит ускладнюється абсцедуванням в 31% випадків, причому у 50% пацієнтів до абсцесу надгортанника приєднується інша гнійно-запальна патологія поруч розташованих органів. При аналізі клінічної картини захворювання визначено, що при абсцесі надгортанника в 11,1% випадків виникає парафарингеальний абсцес, в 7,4% випадків - стеноз гортані III ст., який не зникає при проведенні інтенсивної протинабрякової і протизапальної терапії. Доказано, що анатомічні особливості надгортанника не впливають на форму можливого запалення в гортані.

Автором використаний метод УЗД дослідження шії, яке спочатку проведено 45 здоровим особам для визначення об'єктивних характеристик надгортанника. Констатовано, що УЗД ознаками запалення надгортанника є асиметрична форма з розмитими контурами, потовщенням передньо-заднього розміру і неможливість диференціювати його центр, зниження ехогенності, збільшення кількості локусів кровотоку в режимі кольорового доплеровського сканування. Диференційно-діагностичною ознакою абсцедуючої форми епіглотиту є наявність порожнинних осередків з гіпоехогенним неоднорідним вмістом на тлі гетерогенності структури надгортанника, з посиленням кровотоку по периферії порожнинного утворення.

Визначено, що ведучими мікробними чинниками для обох форм в значних концентраціях (1g7-1g9 КУО/г у 72% хворих) відповідно до тяжкості стають:  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А, гемофільна паличка, *S. pneumoniae*. Статистично достовірну різницю у хворих на абсцес надгортанника відносно інфільтративної стадії констатовано у переважанні *Staphylococcus aureus*- (37,04% проти 3,85%) і мікробно-грибкових асоціацій (44,4 % проти 21,15%). Виділені штами проявляли чутливість до цефалоспоринів III-IV поколінь, респіраторних фторхінолонів і лінкозамідів.

Автором підтверджено наявність синдрому «метаболічної інтоксикації» на основі біохімічних порушень, які в більшості випадків мали статистично достовірну різницю між групами: зростання вмісту МСМ, СРП, глікопротеїнів, гаптоглобіну; виражена диспротеїнемія, особливо глобулінових фракцій.

кцій, порушення системи згортання крові в бік її згущення. Доведено, що ступінь прояву метаболічної інтоксикації поглиблюють виявлені зміни функції печінки (зростання ЛПНЩ, рівня ЛФ, активності трансаміназ, коефіцієнта де Рітиса), що вказує на немітохондріальне ушкодження гепатоцитів.

Особливу увагу приділено аналізу основних біохімічних показників метаболізму сполучної тканини при різних формах епіглотиту. Визначено, що спостерігається підвищення вмісту хондроїтин-6-сульфат, сумарних хондроїтинсульфатів, загального, зв'язаного та вільного гідроксипроліну, що демонструє деструктивні процеси у сполучній тканині, а саме у хрящовій. Зміна цих показників в декілька разів на початку захворювання є ознакою абсцедування з руйнуванням хряща і показом до негайного розтину абсцесу, призначення аскорбінової кислоти у відповідних дозах. Крім того, при статистичній обробці отриманих даних з вибором так званих «канонічних коренів», з'ясовано, що провідними стають  $\alpha_1$ -глобулін, глікопротеїни, С-реактивний протеїн, протромбіновий час. Якщо має місце одночасне підвищення більш, ніж на 50%, цих показників можна з упевненістю стверджувати абсцедуючу форму гострого епіглотиту.

Розділ 4 починається із запропонованої схеми обстеження та лікування хворих з різними формами гострого епіглотиту на основі отриманих даних і присвячений його результатам у віддаленому періоді. Показано, що після завершення курсу лікування відзначається нормалізація більшості біохімічних показників, але на деякі з них треба звертати увагу. Наголошено, що у більшості хворих через 1 місяць зберігається диспротеїнемія, високий вміст СРП, особливо при перенесеному абсцесі, що свідчить про продовження запалення в організмі і покази до більш тривалого призначення протизапальної терапії. Також в тій же групі констатовано, що залишається підвищеною тимолова проба, на високих цифрах - активність лужної фосфатази, що свідчить про пошкодження гепатоцитів за умов ендогенної інтоксикації, які не регресують навіть через 4 тижні, і обґрунтовує необхідність призначення гепатопротекторів у терапевтичних дозах на довготривалий термін.

Визначено, що фракційний склад метаболітів сполучної тканини в сироватці крові у хворих на інфільтраційну форму через 30 діб не відрізнявся від нормальних значень, в той час як при абсцедуючій формі епіглотиту цього не відбувалося. Підвищення вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну свідчить про структурно-метаболічні розлади хрящової тканини, основним компонентом якої є колаген. Автором припущено, що метаболізм колагену при абсцесі надгортанника має свої особливості та відрізняється від обміну цього білка у здорової людини. Зроблений висновок, що цим хворим потрібно з обережністю призначати глюкокортикоїди, тому що ці препарати гальмують синтез колагену шляхом інгібування активності проліл- і лізилгідроксилази, порушують стабільність колагену, гальмують репаративні процеси в надгортаннику.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження побудований згідно вимог, підводить підсумок роботи, не викликає зауважень. Характерною особливістю цього розділу є вміння здобувача вести наукову дискусію, полемізувати з іншими авторами, обґрунтовувати свою точку зору.

Дисертація закінчується висновками та практичними рекомендаціями: 6 висновків дисертації і 4 практичних рекомендацій виходять з отриманих автором результатів, достатньо достовірно аргументовані та повністю відображують її суть.

Отримані автором результати дослідження свідчать про досягнення поставленої мети і рішення усіх сформульованих задач. Робота добре ілюстрована малюнками і таблицями.

### **Зауваження.**

1. Мета роботи є дещо переобтяженою, залишається незрозумілим питання, що автор хотів досягти виконуючи роботу - підвищити якість діагностики чи модифікувати лікування гострого епіглотиту.
2. Автором доказано, що у дорослих на відміну від дітей, де основним збудником є *Haemophilus influenzae* тип b, мікрофлора більш різнома-

нітна з високим ступенем мікробної колонізації (щільністю до  $10^7$ - $10^9$  КУО/г) у 72%, проте посилення на використанні дослідження щодо дітей не використовує.

3. Автором констатовано, що розвиток абсцедуючої форми пов'язаний не лише з безпосереднім впливом мікроорганізмів на організм дорослої людини, ащо опосередковуються через порушення стану сполучної тканини, підвищення вмісту основних метаболітів в крові, зокрема сумарних хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів, загального, зв'язаного і вільного гідроксипроліну, але не наведено переконливих даних, що ці показники опосередковано впливають на запальний процес, а не являються наслідком запального процесу.
4. У розділі 2 автор вказує, що 10 осіб у яких було виявлено ускладнення - флегмона шиї, медіастиніт, діагноз був установлений клінічно, проте золотим стандартом діагностики вищезгаданих ускладнень є комп'ютерна томографія, що може суттєво впливати на тактику лікування таких хворих.
5. В дослідженнях наявна ліпідограма та наведені зміни її показників, проте не проводилось антропометричне дослідження хворих, що може впливати на інтерпретацію цих даних.

#### **Запитання.**

1. Чи проводили Ви дослідження щодо специфічного порушення стану сполучної тканини тканин надгортанника? Чи виключали Ви у пацієнтів автоімунні процеси, що могли б впливати на дані лабораторних досліджень?
2. З чим пов'язана майже вдвічі більша кількість абсцедуючої форми гострого епіглотиту у чоловіків, ніж у жінок? Як даний факт Ви можете пояснити?
3. Загальновідомо, що норма коефіцієнту де Рітца 0,91 – 1,75, норма АЛТ, АСТ відповідно до 30 МО та до 40 МО(у жінок; та дещо вищі нормативні значення у чоловіків). Якщо дані показники не виходять за

- межі референтних значень, то чому Ви стверджуєте про ураження клітин печінки та який його можливий механізм?
4. На Вашу думку, чому показник АЛТ виходить за нормативні значення під час захворювання та після одужання саме при інфільтративній формі гострого епіглотиту, а при абсцедуючій знаходиться в нормі?
  5. Чи доцільно використовувати пробу Вельтмана для відображення функціонального стану печінки та про що свідчить отриманий вами її результат в  $7,22 \pm 0,27$ ?
  6. Крім функціональних порушень печінки, якими могли бути причини виникнення диспротеїнемії у хворих на гострий епіглотит?
  7. Чому для емпіричної терапії Ви не рекомендуєте застосовувати захищені пеніциліни в комбінації з фторхінолонами, враховуючи, що амоксиклав показав достовірно кращі результати щодо чутливості мікроорганізмів, ніж цефтріаксон, при умові не врахування результатів дії на нетипові культури?
  8. Враховуючи тропність фторхінолінів до кісткової та хрящової тканин, чи могли антибактеріальні препарати даної групи впливати на вміст метаболітів сполучної тканини в сироватці крові?

Однак вищезгадані зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.

### **Висновок**

Дисертація Давиденко Вікторії Леонідівни «Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих епіглотитів у дорослих» являється закінченою науково-дослідною працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні та статистично достовірному матеріалі і в сукупності вирішує наукову задачу підвищення ефективності лікування хворих на гострий епіглотит у дорослих та вносить значний вклад до медицини, і зокрема – оториноларингології. Отримані результати є новими у вивченні

даної проблеми і мають важливе практичне значення.

За змістом і отриманим результатом робота відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань» ДАК Міністерства освіти і науки України щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автору може бути присуджено ступінь кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

**Офіційний опонент:**

доктор медичних наук,  
професор, завідувач кафедри  
оториноларингології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця

Ю.В. Деєва