

ВІДЗИВ

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Мініна Юрія Вікторовича на дисертаційну роботу Давиденко Вікторії Леонідівни на тему «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ЕПІГЛОТИТІВ У ДОРΟΣЛИХ» подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.19 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність теми дисертації.

Тема дисертаційної роботи присвячена актуальному питанню практичної медицини, а саме покращенню діагностики і підвищенню ефективності лікування хворих на гострі епіглотити. Особливо це важливо після запровадження медичної реформи, коли виявлення та подальше спрямування та лікування хворих на цю патологію залежить від сімейних лікарів.

Гострий епіглотит це дуже небезпечне захворювання яке внаслідок розвитку ускладнень може призвести до загрози життю. Насамперед це порушення дихання різного ступеню прояву, які іноді вимагають невідкладної, в тому числі, і хірургічної допомоги. По-друге, це можливість розповсюдження запального процесу з надгортанника на оточуючі ділянки, в першу чергу, на парафарингеальний простір з формуванням там абсцесів та флегмон ший. Одним з тяжких ускладнень гострих епіглотитів може бути виникнення медіастенітів.

Своєчасна і діагностика гострого епіглотиту і дотепер залишається дуже актуальною внаслідок завжди ургентності ситуації, значного психо-емоційного напруження при вирішенні питання щодо його форми, а зокрема наявності абсцесу, необхідності швидкого прийняття рішення відносно лікувальної тактики (консервативна чи хірургічна) для запобігання життєво небезпечних ускладнень.

Діагностика гострих епіглотитів з одного боку проста. Для цього необхідно оглянути гортань при непрямій ларингоскопії. Однак, при обстеженні таких пацієнтів завжди існує складність огляду гортаноглотки та гортані для ЛОР спеціалістів, не кажучи про сімейних лікарів. Також важлива інтерпретація отриманих при ларингоскопії даних для визначення стадії процесу. Тому, об'єктивізація стану надгортанника та оточуючих тканин є актуальним питанням практичної отоларингології.

Лікування гострих епіглотитів повинно починатися якомога раніше, відразу після встановлення діагнозу. Воно може бути адекватним тільки при встановленні характеру запалення, яке визначає клінічну форму захворювання. Диференційна діагностика між інфільтративною та абсцедуючою формами повинна бути ранньою та базуватися на максимальній об'єктивізації процесу. Тому проведення наукових досліджень в цьому напрямку є актуальним і важливим для практичної медицини.

Таким чином, поставлена дисертантом мета 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 у найближчому та віддаленому періодах, є, безумовно, актуальною і досить цікавою як з наукової, так і практичної точки зору.

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

Отримані автором наукові результати ґрунтуються на глибокому аналізі великого клінічного матеріалу. Автором обстежено 86 дорослих пацієнтів (середній вік 44,8 років) на гострий епіглотит (ГЕ), з яких у 59 осіб (69%) виявлена інфільтративна форма (ІФ), а у 27 осіб (31%) – абсцедуюча (АФ). Контрольну групу склали 20 здорових осіб у віці від 22 до 45 років. Також проаналізовані 120 історій хвороб пацієнтів на гострий епіглотит, що проходили лікування в стаціонарі за попередні 5 років.

Використані методи сучасні, інформативні і адекватні встановленим завданням. Всі висновки дисертації оригінальні і логічно впливають з її змісту. Практичні рекомендації конкретні, мають важливе значення для отоларингологів. Робота ілюстрована малюнками і таблицями. Матеріали дисертації викладені в логічній послідовності, хорошою 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 різні форми ГЕ залежно від періоду захворювання, метаболічних порушень та з'ясована їх значущість як додаткових критеріїв перебігу захворювання. Проведена статистична обробка отриманих результатів, що підтверджує їх достовірність.

Отримані результати проведеного мікробіологічного дослідження та вивчення антибіотикорезистентності виділеної флори дозволили рекомендувати найбільш адекватну схему антибіотикотерапії в ранні терміни захворювання. Визначено, що при абсцедуючій формі, в порівнянні з інфільтративною, частіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,04 % проти 3,85 %), що є статистично достовірним.

Доповнені наукові дані про можливість використання методу двовимірної ехографії гортані з використанням кольорового доплерівського картування. Доведено, що при УЗ дослідженні гортані ознаками запалення надгортанника є асиметричність форми з розмитими контурами, потовщенням передньо-заднього розміру і неможливість диференціювати його центр, зниження ехогенності, збільшення кількості локусів кровотоку.

Встановлено, що при використанні запропонованої методики УЗД гортані можливе виявлення порожнинних осередків з гіпоехогенним неоднорідним вмістом на тлі гетерогенності структури, з посиленням кро-

вотоку по периферії порожнинного утворення, що є достовірною диференційно-діагностичною ознакою абсцесу надгортанника.

Констатовано, що при розвитку абсцедуючої форми гострого епіглотиту порушується стан сполучної тканини, що відображається підвищенням вмісту основних метаболітів в крові, зокрема сумарних хондроїтинсульфатів, хондроїтин-6-сульфатів, загальног, зв'язаного та вільного гідроксипроліну. Ці зміни є статистично достовірними ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Показники загального та вільного гідроксипроліну можуть використовуватись для диференційної діагностики між інфільтративною та абсцедуючою формами гострих епіглотитів. Доведена відсутність нормалізації більшості з цих показників через 1 місяць після виписки.

Підтверджено кореляцію вмісту у сироватці крові метаболітів сполучної тканини з клінічними проявами і ступенем ендогенної інтоксикації при абсцедуючій формі гострого епіглотиту.

На основі дискримінантного аналізу доведено, що при одночасному підвищенні 4 показників (α_1 -глобулін; глікопротеїни; СРП; протромбіновий час) більше ніж на 50%, ми можемо з великим ступенем достовірності діагностувати АФ і необхідність в подальшому контролю показників структурно-функціонального стану сполучної тканини

Достовірність отриманих результатів науково-практичного дослідження не викликає сумнівів, тому що базується на достатній кількості проведених дослідів результати яких адекватно оброблені 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 – мето-

дичні рекомендації, затверджені МОЗ України, 1 - патент України на корисну модель. Всі наукові роботи написані в співавторстві.

Автореферат дисертації дає повне уявлення про методи виконання роботи, розробку нових підходів до проблеми 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. Дисертаційна робота надрукована на 174 сторінках; складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень вступу, 5 розділів, які включають в себе аналітичний огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, розділ аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Містить 25 малюнків, 37 таблиць. Список використаних джерел містить 260 посилань (118 кирилицею, 142 латиною).

Вступ відповідає вимогам МОН України. В ньому подана актуальність проблеми, обґрунтована мета і впливаючі з неї 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 відповідному стилі. Даний розділ складається із трьох підрозділів. В ньому описано сучасний погляд на дискусійні питання в епідеміології і клінічній картині гострого епіглотиту у дорослих на сучасному етапі, проведено порівняння інформаційної цінності та безпечності традиційних і сучасних методів діагностики, висвітлено дискусійні питання лікувальної.

На підставі аналізу літературних першоджерел автором зроблено вис-

новки про те, що в останні роки відбувається зміна поглядів на етіологію, патогенез та клініку гострого епіглотиту у дорослих, підкреслені нез'ясовані питання, зформовані у висновках огляду необхідні завдання дослідження.

Розділ 2 традиційно присвячений клінічній характеристиці хворих та описанню методів дослідження, що були застосовані при виконанні роботи.

В клінічній характеристиці обстежених пацієнтів здобувач досить детально описує представлений клінічний матеріал, наводить технологію рандомізації хворих, їх розподіл по групах. Слід відмітити, що розподіл хворих проведений у відповідності із поставленими завданнями та метою дослідження.

Детально описані застосовані методики дослідження. Сучасний статистичний аналіз одержаних результатів дозволив забезпечити високу вірогідність отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений результатам обстеження хворих на гострий епіглотит на початку захворювання. При аналізі клінічної картини захворювання визначено, що анатомічні особливості надгортанника не впливають на форму можливого запалення в гортані (в обох групах приблизно однаково зустрічалась лопатоподібна, клювоподібна і проміжна форми). Абсцедуюча форма характеризується значним (статистично достовірним) переважанням сильного болю в глотці (у 74 % пацієнтів) з відчуттям «кома» в горлі (у 48,1 %) та інспіраторною задихою (у 29,6 %). У 25,9 % хворих спостерігався регіональний лімфаденіт, в 11,1% випадків-парафарингеальний абсцес.

Результати проведених досліджень свідчать, що гострий запальний процес в надгортаннику підтверджується змінами клінічного аналізу крові та підвищенням вмісту білків гострої фази, а також пропорційним до стадії процесу ступенем ендогенної інтоксикації і порушенням системи згортання крові в бік її згущення. Визначено, що у хворих на абсцедуючу форму епіглотиту на початку захворювання в крові достовірно підвищується вміст

гаптоглобіну, рівень С-реактивного білку та глікопротеїнів у порівнянні з інфільтративною формою ($p < 0,05$), а також більш виражена диспротеїнемія, переважно за рахунок глобулінових фракцій.

У дорослих пацієнтів, хворих на абсцедуючу форму гострого епіглоїтиту, визначено значне підвищення рівня транспортної форми холестеролу – ліпопротеїдів низької щільності, активності трансаміназ та коефіцієнту де Рітиса, а також підвищення тимолової проби та проби Вельтмана, що свідчить про порушення функціонального стану печінки за рахунок розвитку запально-деструктивних процесів та ендогенної інтоксикації. Доведено, що на початок захворювання спостерігається підвищення рівня лужної фосфатази і вмісту молекул середньої маси, особливо при абсцесі надгортанника.

Особливу увагу приділено аналізу основних біохімічних показників метаболізму сполучної тканини при різних формах епіглоїтиту. Визначено підвищення вмісту хондроїтин-6-сульфат, сумарних хондроїтинсульфатів, загального, зв'язаного та вільного гідроксипроліну, що демонструє деструктивні процеси у сполучній тканині.

При аналізі мікробіологічних досліджень з гортаноглотки виявлено переважання стрептококово-стафілокової флори, як при інфільтративній, так і при абсцедуючій формах. Статистично достовірна різниця між формами виявлена за результатами виділення *S. aureus* (відповідно між групами 3,85% - 37,04%). Всього виділено 12 представників мікроорганізмів з високим ($\lg 7$ - $\lg 9$ КУО/г) ступінем мікробного обсіменіння у 72% хворих. Виділені штами проявляли чутливість до цефалоспоринів III-IV поколінь, респіраторних фторхінолонів і лінкозамідів.

УЗД дослідження шиї та гортані воно спочатку було проведено 45 здоровим особам для визначення об'єктивних характеристик надгортанника. Констатовано, що при УЗД ознаками запалення надгортанника є асиметрична форма з розмитими контурами, потовщенням передньо-заднього розміру з неможливістю диференціювати його центр, зниження ехогенності, збільшення кількості локусів кровотоку в режимі кольорового доплерівсь-

кого сканування. Диференційно-діагностичною ознакою абсцедуючої форми епіглотиту при УЗД гортані є наявність порожнинних осередків з гіпоехогенним неоднорідним вмістом на тлі гетерогенності структури надгортанника, з посиленням кровотоку по периферії порожнинного утворення.

Розділ 4 присвячений результатам проведеного лікування і обстеження пацієнтів у віддаленому періоді. Доведено, що при встановленні діагнозу абсцес надгортанника, пацієнт потребує негайного оперативного втручання – розтину абсцесу, а найкращим вибором призначаємої *ex juvantibus* антибактеріальної терапії, згідно результатів проведених мікробіологічних досліджень, можуть бути цефалоспорини III покоління у комбінації з фторхінолонами, а також протизапальна, детоксикаційна та антифібринолітична терапія.

Автором констатовано, що через 30 діб після одужання в крові хворих на гострий епіглотит залишались зміненими деякі показники. Вміст С-реактивного білка при абсцедуючій формі був у 3,24 рази вищим, ніж контрольні значення, та у 2 рази відносно інфільтративної форми ($p < 0,05$). Гіперхолестеролемія та дисліпідемія за рахунок підвищення ліпопротеїдів низької щільності автором розглядалась як необхідність залучення холестеролу до відновних процесів. Підвищення коефіцієнту де Рітіса (АФ), тимолової проби та проби Вельтмана віднесено до порушення функціонального стану печінки за рахунок значних запально-деструктивних процесів та ендогенної інтоксикації на тлі зниження адаптаційних механізмів. Зберігалось підвищення вмісту хондроїтин-6-сульфатів та сумарних хондроїтинсульфатів, вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну у хворих на АФ епіглотиту.

Завершується глава висновком статистичного корелятивного аналізу, в якому дисертант стверджує, що одночасне підвищення більш, ніж на 50% таких показників, як α_1 -глобулін, глікопротеїни, С-реактивний протеїн,

протромбіновий час, дозволило діагностувати абсцедуючу форму гострого епіглотиту.

Розділ 5 «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 містять наукову новизну. Практичні рекомендації витікають з отриманих автором результатів, аргументовані та повністю відображають суть проведених досліджень.

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

Зауваження

Одним із суттєвих зауважень є відсутність груп порівняння при вивченні ефективності лікування. Отримані результати лікування можна було співставити з архівними даними.

Зустрічаються поодинокі невдалі вирази (етіопатогенез), занадто загальне неконкретне формулювання (функціонування сполучної тканини), поодинокі орфографічні та друкарські помилки.

Запитання

При вивченні дисертації виникли декілька запитань, відповіді на які сприятимуть більшому розумінню отриманих даних.

1. На Вашу думку зміни показників метаболізму сполучної тканини у хворих під час захворювання та через місяць після виписки зі стаціонару свідчать про структурно-функціональні порушення сполучної тканини тільки в зоні запалення, чи взагалі в організмі?

2. Чи спостерігали Ви особливості будь-яких клінічних проявів при виявлених в роботі біохімічних зрушеннях протягом місяцю після виписки зі стаціонару?

3. В які терміни від початку захворювання хворі поступали у стаціонар? В які терміни від початку захворювання формувався абсцес надгортанника? Чи «запрограмовано» розвиток абсцедуючої та інфільтративної форм гострого епіглотиту особливостями стану сполучної тканини?

4. Чи відмічали Ви у пацієнтів захворювання, пов'язані з патологією сполучної тканини?

5. Приблизно у якому відсотку випадків було необхідно корегувати антибактеріальну терапію після отримання даних бакпосіву та результатів чутливості збудників до антибіотиків?

Висновок

Дисертація Давиденко Вікторії Леонідівни «Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих епіглотитів у дорослих» присвячена актуальній темі, являється закінченою науково-дослідною працею, виконаною на сучасному науково-методичному рівні з використанням адекватних для вирішення поставлених завдань методів дослідження, з статистичною обробкою матеріалу і в сукупності вирішує наукову задачу покращення надання медичної допомоги хворим на гострий епіглотит у дорослих та вносить значний вклад до медицини, і зокрема – оториноларингології. Автором запропанований оригінальний підхід для досягнення мети роботи, отримані результати та зроблені висновки мають суттєве наукове та практичне значення.

По змісту і отриманим результатам 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

провідної науковий співробітник

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.

Коломийченко О.С. НАМН України»

Ю.В.Мінін