

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Котельниковой Натальи Михайловны «Клиника, диагностика и лечение патологии голосового аппарата при болезни Шегрена», представленную к защите в диссертационный совет Д 68.1.006.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА» России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. – Оториноларингология

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Котельниковой Н.М. посвящено проблеме нарушения голоса у пациентов с болезнью Шегрена. Значимость данной патологии подчеркивается распространенностью до 4,8 % среди лиц в возрасте старше 50 лет, преимущественно женщин; прогрессирующим течением - от железистых проявлений до яркой манифестации системного аутоиммунного заболевания с полиорганностью поражений, а также риском осложнений и трансформации в злокачественные лимфопролиферативные заболевания (до 16 %).

Актуальность исследования заключается в отсутствии единых подходов к ведению пациентов с хронической патологией голосового аппарата, ассоциированной с болезнью Шегрена, а также редкими патогномичными для аутоиммунных заболеваний «бамбуковыми» узелками голосовых складок, впервые описанными Raven R.W в 1948 году. Недостаточная изученность ларингеальных проявлений системного заболевания соединительной ткани существенно затрудняет раннюю диагностику, профилактику развития и прогрессирования патологии голосового аппарата. Применение же традиционных методов лечения хронического ларингита у пациентов с болезнью Шегрена не позволяет добиться стойкого улучшения клинико-функционального состояния голосового аппарата и качества жизни. В отечественной литературе данная патология гортани впервые представлена коллективом научно-клинического отделения фониатрии ФГБУ НМИЦО ФМБА России в 2016 г.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы Котельниковой Н.М. не вызывает сомнений. Впервые выполнено комплексное исследование клинико-функционального состояния гортани с применением современных методов диагностики, позволивших выявить особенности патологии голосового аппарата у пациентов с болезнью Шегрена и оценить степень выраженности клинических проявлений.

Доказана диагностическая значимость сочетания клинических признаков хронического катарального ларингита с прогрессирующей сухостью слизистой оболочки верхних

дыхательных путей для своевременного выявления пациентов, относящихся к группе риска по развитию аутоиммунного заболевания.

Впервые разработаны визуально-аналоговая шкала выраженности сухости слизистой оболочки верхних дыхательных путей и опросник «ВАШВССО», позволяющие повысить точность субъективных критериев диагностики, оценить тяжесть состояния пациентов и осуществить субъективный контроль эффективности разработанной методики комплексного лечения патологии голосового аппарата при болезни Шегрена.

Доказано преобладание физического компонента голосовых расстройств при использовании общепринятого опросника «Индекс расстройства голоса», свидетельствующее о значимом влиянии патологии голосового аппарата на качество жизни и социальную адаптацию пациентов с болезнью Шегрена.

Результаты исследования подтвердили клиническую эффективность впервые разработанной методики комплексного пролонгированного консервативного лечения хронического ларингита (в том числе субатрофической формы), включающей интенсивную увлажняющую аэрозольтерапию слизистой оболочки верхних дыхательных путей в комбинации с методами светотерапии на область гортани и курс фонопедических упражнений.

Практическая значимость диссертационного исследования

Полученные автором результаты успешного решения проблемы голосовых расстройств при болезни Шегрена актуальны для использования в практическом здравоохранении - в области оториноларингологии.

Автором доказано развитие дисбиотических, воспалительных и дистрофических изменений слизистой оболочки гортани, усугубляющих течение хронического ларингита у пациентов с болезнью Шегрена.

Обосновано применение и доказана клиническая эффективность разработанной методики комплексного лечения патологии голосового аппарата при данной нозологии, включающей трехэтапную аэрозольтерапию слизистой оболочки полости носа, глотки и гортани физиологическим раствором натрия хлорида, озвученным низкоинтенсивным ультразвуком, светотерапию на область гортани, интраназальное применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, способствующей повышению качества жизни пациентов.

Разработан комплекс мер профилактики прогрессирования хронической патологии гортани и лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с болезнью Шегрена, включающий соблюдение голосового режима, фонопедические упражнения, ингаляционную терапию с физиологическим раствором натрия хлорида в поддерживающем режиме и интраназальное применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту.

В ходе исследования запатентован и внедрен в клиническую практику «Способ лечения бамбуковых узелков голосовых складок», как альтернатива хирургическим методикам с целью профилактики рубцовой деформации в связи с глубоким расположением узелков в толще голосовых складок (патент РФ на изобретение RU 2786954 C126.12.2022).

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

Выносимые на защиту научные положения, выводы и рекомендации имеют высокую степень обоснованности, сформулированы в соответствии с целью и эффективным решением поставленных задач исследования, подтверждены результатами клинических и инструментальных исследований, представленными в таблицах и рисунках. Достоверность результатов и выводов базируется на репрезентативной выборке (46 пациентов), применении современных методов исследования, соблюдении протокола исследования и статистической обработке полученных результатов с применением языков программирования Python 3.8.3, R v.4.0.3, программного обеспечения Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.0. Степень достоверности результатов исследования соответствует коэффициенту $p < 0,05$. Интерпретация и обсуждение полученных результатов выполнены в соответствии с изученными отечественными и зарубежными литературными источниками.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 214 источников, из них 107 отечественных и 107 зарубежных авторов; изложена на 196 страницах, содержит 53 рисунка, 37 таблиц, 3 приложения.

Во введении убедительно обоснована актуальность темы с приведением данных литературы о эпидемиологии и этиопатогенезе болезни Шегрена, четко сформулированы цель и логично поставленные для ее достижения задачи; достаточно полно представлены научная новизна и практическая значимость исследования. Основные положения, выносимые на защиту, обоснованы и отражают научные результаты.

Первая глава является обзором современной литературы, посвященной этиопатогенезу, клинической картине, диагностике и лечению пациентов с болезнью Шегрена в России и за рубежом. Содержательно представлены данные о структурных особенностях и защитных барьерах слизистой оболочки голосовых складок, современных объективных методах диагностики и подходах в лечении хронического ларингита с акцентом на физиотерапевтические методики. Автор лаконично изложил понятие болезни Шегрена и

основные ее клинические проявления, в том числе со стороны ЛОР-органов. Диссертант в достаточной мере осветил проблему голосовых расстройств, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием, предлагаемые исследователями методы лечения сухого синдрома и бамбуковых узелков голосовых складок, являющихся патогномичным проявлением аутоиммунных заболеваний в гортани, с отражением их эффективности и недостатков. Глава читается с интересом и подводит к значимости и несомненной актуальности диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена описанию дизайна и структуры исследования, общей характеристики пациентов. Подробно и содержательно изложены применяемые методы обследования: субъективные опросники качества голоса VHI и оценки сухости слизистой оболочки, визуально-аналоговые шкалы; эндоскопическое исследование гортани - спектральное (NBI), видеоларингостробоскопия, высокоскоростная съемка гортани; акустический анализ голоса, микробиологическое и цитологическое исследование материала со слизистой оболочки гортани.

В исследование включены 46 пациентов от 32 до 73 лет (средний возраст $51,26 \pm 0,08$) с достоверно верифицированной болезнью Шегрена, из них – только 1 мужчина, что соответствует эпидемиологическим данным литературы. Давность возникновения голосовых расстройств варьировала от 1 до 16 лет с преобладанием длительности дисфонии от 2 до 5 лет (24 пациента; 52%).

В результате обследования пациентов: в 28 (61%) случаях выявлен хронический катаральный ларингит, в 18 (39%) – хронический субатрофический ларингит; у 9 (20%) пациентов диагностировано сочетание хронического ларингита и симптомокомплекса бамбуковых узелков голосовых складок.

Пациенты были распределены на две сопоставимые группы в зависимости от примененной методики лечения. В контрольной группе (группа I) ($n=20$) осуществлялось базовое лечение, включающее ингаляционную терапию, витамины группы B, витамин C, соблюдение голосового режима, курс фонопедических занятий.

В группе II ($n=26$) помимо базовой терапии применена трехэтапная аэрозольтерапия слизистой оболочки полости носа, глотки и гортани физиологическим раствором натрия хлорида, озвученным низкоинтенсивным ультразвуком, светотерапия на область гортани и препарат, содержащий гиалуроновую кислоту, интраназально.

После завершения четырехнедельного курса терапии всем пациентам рекомендовалось соблюдение голосового режима, ежедневное выполнение фонопедических упражнений и увлажняющих ингаляций физиологического раствора натрия хлорида в поддерживающем режиме. Пациенты группы II дополнительно продолжали применение препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, интраназально.

Разработанный диагностический комплекс включает широкий спектр субъективных, объективных и лабораторных методов исследования. Примененные автором визуально-аналоговые шкалы повысили точность субъективных критериев диагностики и детального субъективного контроля эффективности разработанной методики комплексного лечения патологии голосового аппарата.

Наблюдение пациентов выполнялось непосредственно после завершения 4-х недельного курса лечения, через 2 месяца и через 4–5 месяцев после терапии.

В третьей главе подробно изложена клиническая характеристика пациентов группы I и группы II и особенности клинико-функционального состояния гортани при болезни Шегрена.

Зафиксировано отклонение от нормативных значений основных акустических параметров голоса с существенным снижением индекса дисфонии, медиана которого при хроническом субатрофическом ларингите составила -0,9 (-4,0; 0,7), при хроническом катаральном – 0,7 (0,1; 1,6).

Применение микробиологического исследования слизистой оболочки гортани и цитологического исследования мазков-перепечатков со слизистой оболочки гортани позволило выявить воспалительные, дистрофические и дисбиотические изменения слизистой оболочки гортани у пациентов с болезнью Шегрена и скорректировать тактику лечения.

На основании полученной корреляции параметров «выраженность сухости слизистой оболочки гортани» и «степень дисфонии по шкале N. Yanagihara» на всех этапах наблюдения ($p < 0,005$) достоверно доказана этиологическая роль прогрессирующей сухости слизистой оболочки в развитии голосовых расстройств.

Автором отмечено диагностическое значение сочетания катаральных явлений в гортани, сухости слизистой оболочки гортани и дисфагии для своевременного выявления пациентов, относящихся к группе риска по развитию аутоиммунного заболевания.

Большое внимание диссертантом уделено вопросам нарушения качества жизни в связи с голосовыми расстройствами у пациентов с сухим синдромом. Результаты анализа опросника «Индекс расстройства голоса» (VHI) продемонстрировали существенное ухудшение качества жизни у всех пациентов, проявляющееся в высоком значении медианы общего балла VHI – 53,0 (44,0; 61,0). В группе I преобладали больные с расстройством средней степени тяжести (65 %), у 30 % пациентов зафиксировано тяжелое и у 5% – легкое нарушение качества жизни; в группе II также преобладали больные с нарушением качества жизни средней степени тяжести – 69 %, у 27 % пациентов тяжелая и у 4 % – легкая степень нарушения качества жизни. Детальный анализ балльных значений физической (P) – 25,0 (20,0; 28,0), функциональной (F) – 16,0 (12,0; 17,0) и эмоциональной (E) – 13,0 (8,0; 14,0) составляющих голосовых расстройств показал значимость всех трех компонентов с заметным достоверным преобладанием физической составляющей (P) ($p < 0,0001$).

Применение современных эндоскопических методов визуализации позволило автору детально проанализировать выраженность клинических проявлений различных форм хронического ларингита, их динамику в ходе лечения, а также убедиться, в частности при проведении спектральной (NBI) эндоскопии гортани, в глубоком залегании в толще голосовых складок бамбуковых узелков, и обосновать целесообразность применения консервативных методов лечения данного симптомокомплекса.

Полученные автором данные о структуре микробиологического пейзажа - выявленные генетически детерминированные патогены *Serratia marcescens*, *Serratia odorifera*, *Neisseria flava*, *Neisseria mucosa*, *Staphylococcus aureus*, а также персистенция *Hafnia alvei* и грибковых микроорганизмов рода *Candida* – подтверждает развитие хронического воспалительного процесса в гортани на фоне иммуносупрессии.

В четвертой главе автор подробно изложил методику и сравнительные результаты лечения пациентов группы I и группы II. На основании выявленных особенностей клинико-функционального состояния гортани и результатов анализа научной литературы об эффективности таких физиотерапевтических методов, как светотерапия и ультразвуковая кавитация, автором был внесен ряд принципиальных дополнений в лечение пациентов группы II: в комплексе с трехэтапной аэрозольтерапией для улучшения трофических процессов выполнялось низкоэнергетическое лазерное воздействие или спектральная фотохромотерапия на область гортани.

Автор достоверно показал лучшую эффективность и стойкость терапевтического эффекта после лечения в группе II с установленной достоверностью межгрупповых различий по анализируемым параметрам через 2 месяца ($p_3 < 0,0001$) и через 4–5 месяцев ($p_4 < 0,0001$), где применена разработанная комплексная методика трехэтапной аэрозольтерапии слизистой оболочки ВДП физиологическим раствором натрия хлорида, озвученным низкоинтенсивным ультразвуком, с интраназальным использованием препарата, содержащего гиалуроновую кислоту, светотерапией на область гортани, ингаляционной терапии и комплекса фонопедических упражнений, дополнив текстовую часть содержательными таблицами и наглядными диаграммами. Эффективность методики подтверждена результатами субъективной оценки дисфонии, виделарингостробоскопической картины и изученных параметров акустического анализа голоса. Автор добился позитивного роста индекса выраженности дисфонии (DSI) у пациентов группы I ($p < 0,0001$) и в большей степени в группе II ($p = 0,005$), но через 4–5 месяцев после терапии в группе I результат ухудшился ($p = 0,03721$), а в группе II – оказался стойким ($p = 0,34568$), с установленной достоверностью межгрупповых различий в отдаленном периоде ($p_3 = 0,017$). Выявлена достоверно преобладающая значимость физической составляющей «Р» голосовых расстройств по сравнению с эмоциональным «Е» и

функциональным «F» компонентами у пациентов с болезнью Шегрена всех этапах наблюдения ($p < 0,05$).

Позитивная динамика качественного и количественного (в титровом диапазоне возбудителя, не превышающем 10^4 КОЕ/мл) состава микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку гортани на фоне лечения наиболее показательна после лечения достигнута у пациентов группы II.

В группе I после терапии число пациентов с отсутствием воспалительных явлений в цитологических препаратах составило 10 (67 %), а незначительно выраженная воспалительная реакция была достигнута у 5 (33 %) из 15 пациентов. В группе II после лечения отсутствие воспалительной реакции клеточных элементов в цитологических препаратах было отмечено в 18 (82 %) случаях, у 4 (18 %) из 22 пациентов присутствовала незначительная воспалительная реакция, у 3 из 4 обследованных был купирован признак дискератоза.

В **заключении** представлены актуальность, цель, задачи и детальное обсуждение результатов исследования, убедительно свидетельствующих о диагностической значимости сочетания хронического катарального ларингита и прогрессирующей сухости слизистой оболочки верхних дыхательных путей для раннего выявления аутоиммунного заболевания, а также целесообразности применения разработанной методики комплексного консервативного лечения патологии голосового аппарата при болезни Шегрена с целью улучшения клинико-функционального состояния гортани, профилактики прогрессирования голосовых расстройств и улучшения качества жизни пациентов с данной нозологией. Использование современных методов визуализации гортани позволяет определить глубину «узелков» в структуре голосовых складок и обосновать целесообразность консервативного лечения пациентов с болезнью Шегрена, не прибегая к хирургическим методам лечения.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично завершают научное исследование, соответствуя цели и задачам, и являются конкретным руководством для оториноларингологов и фонiatров в выборе тактики лечения пациентов с патологией голосового аппарата, ассоциированной с «сухим синдромом». Убедительно и аргументированно доказанная автором эффективность впервые разработанного комплексного лечения патологии голосового аппарата при болезни Шегрена предполагает целесообразность применения данной методики у пациентов с сухостью и атрофическими изменениями слизистой оболочки верхних дыхательных путей различной этиологии. Работа выполнена на достаточном клиническом и статистическом материале, автором показана значимость выдвинутых выводов и рекомендаций, их новизна для оториноларингологии. Материалы диссертации доказывают научно-практическую ценность работы Котельниковой Н.М. и востребованность её результатов в практическом здравоохранении.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат соответствует содержанию диссертации, дает полное представление о проведенном исследовании и выполнен согласно требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Основные положения и разделы диссертации отражены в публикациях: 8 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (одна статья в журнале, индексируемом в базе Scopus), 2 главы в зарубежной книге, патент на изобретение (Дайхес Н.А., Гарашенко Т.И., Герцен А.В., Котельникова Н.М., Осипенко Е.В. Способ лечения бамбуковых узелков голосовых складок // Патент RU 2786954 С1, 26.12.2022. Заявка № 2022114230 от 26.05.2022.), а также 9 публикаций в виде тезисов.

Основные положения и результаты исследования доложены и детально обсуждены на 16 конгрессах, конференциях, форумах, съездах, из них 12 научных мероприятий с международным участием.

Предложенный автором лечебно-диагностический комплекс, направленный на повышение эффективности лечения патологии голосового аппарата у пациентов с болезнью Шегрена, успешно внедрен в практику ФГБУ НМИЦО ФМБА России (г. Москва), Хабаровского филиала ФГБУ НМИЦО ФМБА России (г. Хабаровск), Медицинского центра аллергологии и иммунологии «Авиценна» (г. Челябинск) и ООО «Центр слуха» (г. Челябинск).

Диссертационная работа написана научным языком, текст структурирован и обладает единством. Вклад автора является определяющим на всех этапах диссертационного исследования. Принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную оценку диссертационного исследования, не возникло.

Для детализации клинических моментов хотелось бы задать 2 вопроса:

- 1) В группе II статистически достоверно показана выраженность утолщения слизистой оболочки голосовых складок у 24 (92,3 %) пациентов ($p=0,004$) с сохранением достигнутого результата через 2 месяца и 4–5 месяцев после лечения ($p=0,0001$). Какова методология анализа динамики такого параметра, как утолщение слизистой оболочки голосовых складок – высокоскоростная съемка, видеоларингостробоскопия или исключительно узкоспектральная (NBI) эндоскопия?
- 2) У 52 % пациентов длительность дисфонии составила от 2 до 5 лет, в том числе – у 44-х пациентов голосо-речевых профессий. Менялась ли схема и сроки фонопедической коррекции в зависимости от давности заболевания и клинической картины?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Котельниковой Натальи Михайловны на тему «Клиника, диагностика и лечение патологии голосового аппарата при болезни Шегрена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология, является законченным научно-квалификационным трудом, выполненным лично автором на высоком научно-методическом уровне, в котором содержится решение важной практической задачи, имеющей существенное значение для оториноларингологии, – повышение эффективности диагностики и лечения патологии голосового аппарата у пациентов с болезнью Шегрена.

По актуальности, методическому уровню, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью отвечает требованиям п.9, п.10, п.14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 18.03.2023), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Котельникова Наталья Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.3. Оториноларингология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры болезней уха, горла и носа
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.03 – Болезни уха, горла и носа)

Светлана Викторовна Старостина

Подпись профессора Старостиной С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



О.Н. Воскресенская

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7(499)120-22-65, +7(499)255-71-80
Адрес электронной почты: rektorat@sechenov.ru

«27» сентября 2023 года