ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВА РОССИИ
ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России)

664001 г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1,

«Утверждаю»
Ректор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
д.м.н., профессор
_____И.В. Малов
«__» _____ 20__г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Диссертация Черных Н.М. «Распространенность, патогенез, особенности диагностики и контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В период подготовки диссертации соискатель Черных Наталья Михайловна являлась заведующим оториноларингологическим отделением Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России и ассистентом кафедры оториноларингологии ВО ИГМУ Минздрава России.

В 2002 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет Федерального агенства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

Научный консультант:

Носуля Евгений Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, зав.учебным отделом ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» Департамента Здравоохранения города Москвы.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

1. **Оценка выполненной соискателем работы:**

Хронический ринит встречается у 20% населения и подразделяется на аллергический, инфекционный и неаллергический / неинфекционный (у 50% пациентов). К особой форме неаллергического/неинфекционного ринита относят гормональный ринит, который наблюдается при эндокринной дисфункции различного генеза. Недостаточно изученным эндотипом неаллергического/неинфекционного ринита является ринит, ассоциированный с гипотиреозом, впервые описанный в начале двадцатого века F.J.Novak. Одним из следствий гипофункции щитовидной железы (ЩЖ) является постоянная назальная обструкция, которая рассматривается в качестве важного клинического симптома хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Клинические проявления ринита при гипотиреозе не всегда соответствуют типичной симптоматике, что наряду с недостаточной осведомленностью врачей о назальных проявлениях тиреоидной патологии является источником ошибочных диагностических заключений, а общепринятые методы консервативного и хирургического лечения в этих случаях не приводят к желаемым результатам.

Несмотря на то, что, по данным отечественных ученых и оценкам ВОЗ, частота встречаемости заболеваний ЩЖ среди населения земного шара составляет примерно 6%, что сопоставимо с уровнем распространенности сахарного диабета, болезней сердечно-сосудистой системы, а повышенный риск развития йоддефицитных заболеваний является реальным для 2 млрд. жителей Земли, до настоящего времени всестороннее изучение распространенности, патогенеза, клинических проявлений и особенностей лечения хронического ринита в йоддефицитных регионах РФ не проводилось, а проблема хронического ринита на фоне тиреоидной дисфункции остается одним из наименее изученных разделов современной оториноларингологии.

В частности, не исследованы процессы, лежащие в основе отечно-пролиферативных изменений СО полости носа и ее функциональных нарушений на фоне дефицита тиреоидных гормонов, в частности тироксина и трийодтиронина.

Несмотря на то, что анализ результатов клинических исследований не подтверждает эффективность заместительной гормональной терапии при рините, ассоциированном с гипотиреозом, в настоящее время отсутствуют объективные данные, позволяющие оценить влияние других методов медикаментозного лечения на проявления гормонального ринита, в связи с чем эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью диссертационной работы явилось повышение эффективности диагностики и лечения хронического ринита при гипотиреозе на основе анализа его распространенности, изучения патогенетических механизмов и клинических проявлений в йоддефицитных регионах (на примере Восточной Сибири).

В исследование были включены 580 пациентов с гипотиреозом. По результатам комплексного обследования из исследования были исключены 137 человек по следующим причинам: 84 пациента - в связи с наличием у них аллергического ринита (АР); 48 – с клинически значимой деформации носовой перегородки, 5 – в связи с наличием хронического риносинусита.

Оставшиеся 302 из 443 пациентов, у которых были выявлены признаки хронического (неаллергического, неинфекционного) ринита составили основную группу. Среди них преобладали лица женского пола (98,7%), средний возраст которых составил 53,3±1,2 лет, что соответствует общим закономерностям возрастно-полового распределения лиц с патологией ЩЖ.

Результаты обследования пациентов основной группы сопоставлялись с данными, полученными при обследовании лиц с негормональным неаллергическим ринитом (n=112), с АР (n =128) и ринологически здоровых людей (n= 104). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Результаты обследования пациентов основной группы сопоставлялись с данными, полученными при обследовании лиц с негормональным неаллергическим ринитом (n=112), с АР (n =128) и ринологически здоровых людей (n= 104). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Установлено, что распространенность хронического неаллергического неинфекционного ринита, ассоциированного с гипотиреозом, в популяции, проживающей в йоддефицитном регионе (территория Иркутской области) составляет 2529,8± 20,2 чел. на 100 тыс. населения.

В результате исследования доказано, что в патогенезе хронического ринита на фоне гипофункции щитовидной железы, важную роль играет увеличение концентрации метаболитов оксида азота, более высокий уровень которых в носовом секрете, чем в сыворотке крови.

Показано, что существенный вклад в развитие стойкой назальной обструкции при гипотиреозе вносит повышенный синтез и экспрессия трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1), средняя концентрация которого в назальном секрете пациентов с хроническим ринитом и гипотиреозом значимо выше, чем в сыворотке крови.

Результаты анализа субъективных проявлений хронического ринита при гипотирозе свидетельствуют о более высокой диагностической информативности сочетания таких признаков, как ощущение выраженной заложенности носа (> 7 баллов по ВАШ), усиливающейся в ночное время суток и жалобы на наличие вязкого слизистого отделяемого из носа.

Хронический ринит, ассоциированный с гипофункцией щитовидной железы, отличается статистически более низкими показателями компонентов здоровья, характеризующих качество жизни пациентов (по опроснику SF-36), по сравнению с аналогичными показателями у лиц с другими формами хронического ринита.

Характерными эндоскопическими изменениями при хроническом рините на фоне гипотирозоа, являются: наличие вязкого слизистого (муцинозного) отделяемого на поверхности слизистой оболочки, отечно-гипертрофические изменения слизистой оболочки полости носа.

Выраженная степень нарушения носового дыхания при хроническом рините и гипотиреозе по данным ПАРМ встречается в два раза чаще, чем при других формах хронического ринита, а нарушения обоняния характеризуются наличием комбинированного типа дизосмии, частота выраженного угнетения мукоцилиарной активности, когда показатели сахаринового теста превышали 20-минутный период, почти в 2 раза больше, чем среди обследованных с другими формами ринита.

Доказано, что наличие у лиц, проживающих в эндемичных йоддефицитных регионах, выраженного затруднения носового дыхания (7-10 баллов по ВАШ), усиливающегося в ночное время суток, а также вязкого слизистого отделяемого и застойной гиперемии СО носа, должны расцениваться как вероятный признак гипотиреоза и являться показанием к консультации эндокринолога.

Стандартная заместительная монотерапия гормонами щитовидной железы не обеспечивает контроль симптомов ринита, в связи чем обоснована целесообразность курсового применения интраназальных кортикостероидов, оказывающих положительное влияние на выраженность субъективных и объективных проявлений ринита при гипофункции щитовидной железы, сопровождалось статистически подтвержденным снижением средней концентрации метаболитов оксида азота как в сыворотке крови, так и в носовом секрете, содержания TGF-β1 в носовом секрете, 2-кратным уменьшением числа пациентов с легкой и среднетяжелой степенью заложенности носа (по ВАШ) и увеличением до 60% числа обследованных без нарушения носового дыхания; уменьшением, или исчезновением выделений из носа у 80% обследованных, улучшением качества жизни, по сравнению с обследованными, не получавшими интраназальные глюкокортикостероиды.

2. Личное участие диссертанта в получении результатов, изложенных в диссертации:

Автор лично участвовала в реализации всех этапов научно-исследовательской работы: заполнении медицинской документации, анализе полученных данных, их статистической обработке и оформлении печатных работ, принимала непосредственное участие в лечебно-диагностическом процессе. Выполняя настоящую диссертационную работу, Черных Н.М. провела углублённый анализ отечественной и зарубежной литературы. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично Черных Н.М.

3. Степень достоверности результатов проведённых исследований:

На основании приказа ректора университета № 02-527 от 21.11.2022 г. комиссия в составе: председатель проректор по учебно-воспитательной работе проф. Щербатых А.В.; членов комиссии: заместителя главного врача по лечебной работе Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ, д.м.н., доцента Алексеевой Н.Ю., заведующего кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, к.м.н. Алешкина И.Г. провели проверку материалов первичной документации и материалов докторской диссертации Черных Н.М. «Распространенность, патогенез, особенности диагностики и контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири». Результаты исследования, проведённые в диссертации, полностью соответствуют имеющимся в регистрационных документах.

Все исследования, указанные автором в диссертации, обработка, анализ и оценка результатов выполнены лично автором.

Достаточный объем первичного материала в работе, выполненной с использованием новейших методов исследования, наличие полной первичной документации, правильных статистических методов, использованных для обработки результатов, позволяют заключить, что полученные Черных Натальей Михайловной данные являются достоверными. Полнота и глубина собранного материала в достаточной мере обосновывает выводы и рекомендации, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

4. Научная новизна и практическая значимость работы:

Впервые изучена распространенность хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири на примере Иркутской области. Исследованы и систематизированы особенности и диагностическая информативность субъективных и эндоскопических признаков ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Изучено влияние хронического ринита при гипотиреозе на качество жизни пациентов.

Определены параметры функционального состояния полости носа по данным передней активной риноманометрии, ольфактометрии и оценки мукоцилиарного транспорта у пациентов с хроническим ринитом при гипотиреозе.

Впервые изучена роль метаболитов оксида азота и трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в патогенезе ринита на фоне гипотиреоза. На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом.

Показано, что важным компонентом эффективного контроля симптомов хронического ринита при гипотиреозе является не только заместительная монотерапия левотироксином, но ее сочетание с интраназальными глюкокортикостероидами, ингибирующими синтез и экспрессию патогенетически значимых метаболитов и цитокинов в назальном секрете.

Практическая значимость работы очень высока и имеет важное значение в оториноларингологии. Полученные результаты о распространенности хронического ринита на фоне гипотиреоза использованы при формировании базы данных министерства здравоохранения Иркутской области «Сведения о заболеваниях, связанных с микронутриентной недостаточностью», планировании объемов оториноларингологической помощи при хроническом рините пациентам с гипотиреозом и их диспансеризации в эндемичном йоддефицитном регионе. Выявленные наиболее информативные и диагностически значимые субъективные проявления и объективные симптомы ринита у пациентов с гипотиреозом могут найти применение при оценке эффективности лечения гормонального ринита.

Разработанный диагностический алгоритм использован в условиях лечебно-профилактического учреждения для дифференциальной диагностики хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Данные о содержании метаболитов оксида азота и трансформирующего ростового фактора TGF-β1 в плазме крови и назальном секрете пациентов с гормональным ринитом использованы для более глубокого понимания патогенеза хронического ринита при гипотиреозе и обоснования его лечения. Результаты исследования могут учитываться врачами оториноларингологами при определении лечебной тактики в отношении пациентов с хроническим ринитом на фоне гипотиреоза.

Всё вышеуказанное позволяет заключить, что анализируемая работа представляет значительную актуальность для современной науки и практики, что подтверждается 5 актами внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение и 2- в учебно-педагогический процесс профильных кафедр.

5. **Специальность, которой соответствует диссертация:**

Диссертационное исследование Н.М. Черных «Распространенность, патогенез, особенности диагностики и контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири» соответствует формуле специальности 3.1.3.- Оториноларингология «Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения, сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности»; экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

6. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных диссертантом:

По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, из них 18 - в центральной печати:

1. Черных Н.М., Носуля Е.В. Особенности клинических проявлений ринита при дисфункции щитовидной железы. Российская оториноларингология. 2010;3:21-25.
2. Черных Н.М. Функциональная диагностика степени нарушения носового дыхания. Российская оториноларингология.2011;1;146-147.
3. Черных Н.М., Носуля Е.В. Гормональный ринит у пациентов с сопутствующей патологией щитовидной железы. Практическая медицина.2011;1-3 (50);96.
4. Черных Н.М., Носуля Е.В. Влияние гормональных нарушений на состояние мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа. Российская ринология. 2012;2:6.
5. Черных Н.М., Носуля Е.В. Мукоцилиарная активность у пациентов с патологией щитовидной железы. Российская ринология. 2012;2:7.
6. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А, Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Содержание метаболитов оксида азота при хроническом рините, ассоциированном с патологией щитовидной железы. Материалы 11 Российского конгресса оториноларингологов. -М., 2012: 219-220.
7. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А, Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Патогенетическая роль оксида азота в развитии нарушений мукоцилиарной активности у больных с дисфункцией щитовидной железы. Материалы 2 Петербургского Форума оториноларингологов России, СПб., 2013:294-295.

8. Черных Н.М., Носуля Е.В., Некрасова О.А, Максимов В.А. Особенности состояния ЛОР органов у пациентов с эндокринной патологией по данным анкетирования. Дневник Казанской медицинской школы.2013;1:124.
9. Черных Н.М., Носуля Е.В. Некоторые особенности клинических проявлений хронического ринита, ассоциированного с дисфункцией щитовидной железы. Российская ринология. 2013;2:40-41.
10. Носуля Е.В., Ким И.А, Борисенко Г.Н., Черных Н.М., Шпакова Е.А. Обонятельная дисфункция в практике оториноларинголога: анализ симптомов при различных патологических состояниях и у беременных. Вестник оториноларингологии. 2013;4:72-77.
11. Черных Н.М., Носуля Е.В., Некрасова О.А. Распространенность хронического ринита, ассоциированного с патологией щитовидной железы. Материалы 12 Российского конгресса оториноларингологов. - М., 2013:167-168.
12. Черных Н.М. Субъективная оценка симптомов ринита у пациентов с тиреоидной патологией. Российская оториноларингология. 2014;1: 222-225.
13. Черных Н.М., Носуля Е.В. Качество жизни у пациентов с хроническим ринитом на фоне дисфункции щитовидной железы. Материалы 3 Петербургского форума оториноларингологов. Санкт-Петербург. 2014:300. 1
14. Черных Н.М. Состояние мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа при изменениях гормонального статуса. Российская ринология. 2014;4:57-60.
15. N.M. Chernykh, E.V. Nosulya, L.A. Kim, V.A. Metelskaya, N.G. Gumanova. Influence of metabolites of nitric oxide on mucociliary transport of the nasal mucosa in patients with thyroid dysfunction постерный доклад 33rd ISIAN-IRS-PARS (ISIAN- International Society of Infection and Allergy of the Nose and the IRS- International Rhinology Society is supported by the PARS -Pan Arab Rhinology Society), Dubai, UAE, 2014.- E poster №10.
16. Черных Н.М., Карноухова О.Г. Микробный пейзаж полости носа у пациентов с симптомами ринита на фоне тиреоидной дисфункции. Российская оториноларингология.2015;1:132-134.
17. Черных Н.М., Носуля Е.В. Частота хронических заболеваний носа и околоносовых пазух у лиц с дисфункцией щитовидной железы. Материалы 4 Петербургского форума оториноларингологов. Санкт-Петербург, 2015:359.

18. N.M. Chernykh, E.V. Nosulya, I.A. Kim. Clinical features of hormonal rhinitis постерный доклад 3rd Congress of European ORL-HNS (Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck Surgery). Prague, Czech Republic, 2015.- The poster board number P-309.
19. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Состояние обоняния при эндокринных нарушениях (обзор литературы). Российская ринология.2015;2:57-61.
20. Черных Н.М., Носуля Е.В., Полетаева Т.Э., Ким И.А. Состояние обоняния у пациентов с дисфункцией щитовидной железы. Материалы 14 Российского конгресса оториноларингологов.-М., 2015:78-79.
21. Черных Н.М.,Носуля Е.В., Полетаева Т.Э. Нарушение носового дыхания у пациентов с эндокринной дисфункцией. Сибирский медицинский журнал.-2015;8:10-12.
22. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Влияние содержания метаболитов оксида азота на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки полости носа у пациентов с дисфункцией щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал.2015;8:18-21.
23. Черных Н.М., Носуля Е.В. Особенности клинических проявлений заболеваний ЛОР органов у пациентов с патологией щитовидной железы. Материалы 19 съезда оториноларингологов России. Казань, 2016:72-73.
24. Черных Н.М. Распространенность и клинические особенности гормональных ринитов (обзор литературы). Российская ринология. 2016;3:60-65.
25. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Максимов В.А., Бардымова Г.М. Состояние ЛОР-органов у пациентов с тиреоидной патологией. Материалы 16 Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии».- М., 2017:20-21.
26. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Взаимосвязь эндокринных расстройств и нарушения носового дыхания. Материалы 6 Петербургского форума оториноларингологов России. СПб, 2017:254.
27. N.M. Chernykh, E.V. Nosulya, I.A. Kim. Frequency of nasal breathing disorders in patients from iodine deficiency region. IFOS ENT World Congress (International Federation of Oto-Rhino-Laryngology Societies Ear, Nose and Throat), Paris, France. 2017.- E poster №1313.
28. N.M. Chernykh, E.V. Nosulya, I.A. Kim.Microbial landscape of the nasal mucosa in patients with hormonal rhinitis. IFOS ENT World Congress (International

Federation of Oto-Rhino-Laryngology Societies Ear, Nose and Throat). Paris. France. 2017.- E poster №1315.

29. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А., Секретарева Л.Б. Показатели качества жизни у пациентов с гормональным ринитом. Материалы 7 Петербургского форума оториноларингологов. Санкт-Петербург, 2018.- С.294-295.
30. Черных Н.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Качество жизни у пациентов с хроническим ринитом на фоне дисфункции щитовидной железы. Российская ринология. 2018;2:36-40.
31. Крюков А.И., Черных Н.М., Носуля Е.В., Кунельская Н.Л., Ким И.А., Бирюкова Е.В., Юшкина М.А., Алексанян Т.А. Состояние ЛОР-органов при гипотиреозе. Вестник оториноларингологии.2019; 84(6):83-89.
32. Черных Н.М., Ким И.А., Носуля Е.В., Салагубова К.А. Оториноларингологические проявления гипотиреоза. Материалы 8 Международного междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. Голова и Шея. Приложение.2020;2(8):53-54.
33. Черных Н.М., Гайдаров Г.М., Носуля Е.В., Ким И.А. Эпидемиология гормонального ринита в йоддефицитном регионе Восточной Сибири. Российская ринология. 2020;28(2):81-87.
34. Черных Н.М. Роль ростового фактора TGF-β1в патогенезе хронического ринита, ассоциированного с гипотиреозом. Российская ринология.2022; 30(4):256-260.
35. Крюков А.И., Черных Н.М., Носуля Е.В., Кунельская Н.Л., Ким И.А., Карноухова О.Г. Контроль симптомов хронического ринита у пациентов с гипотиреозом - патогенетические и клинические аспекты. Вестник оториноларингологии *(в печати).*

Заключение. Диссертация Черных Натальи Михайловны: «Распространенность, патогенез, особенности диагностики и контроль симптомов хронического ринита при гипотиреозе в условиях йоддефицитного региона Восточной Сибири» является законченным научным исследованием, имеющим важное теоретическое и практическое значение и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.3.- Оториноларингология.

Заключение принято на расширенном заседании проблемной комиссии «Хирургия, травматология и анестезиология» и кафедры оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждении высшего образования

«Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России от 01 декабря 2022 года. Присутствовало на заседании 13 чел.

Результаты голосования: «за» - 13 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №21 от 01.12.2022 года.

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО ИГМУ МЗ РФ
д.м.н., профессор И.Ж. Семинский

Подпись Семинского И. удостоверяю
Специалист по кадровой работе
16 01 2023 г.

ОТДЕЛ КАДРОВ