

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ НКЦ

НКЦ оториноларингологии ФМБА России

Чл.-корр РАН, д.м.н., проф. Дайхес Н. А.



*(Handwritten signature)*  
20 18 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Научно клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»**

Диссертация «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани» выполнена в научно-клиническом отделе заболеваний гортани ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России».

В период подготовки диссертации соискатель Нажмудинов Ибрагим Исмаилович являлся ведущим научным сотрудником ЛОР-онкологии, а затем руководителем отдела заболевания гортани ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России».

**В 1992 году** закончил лечебный факультет Дагестанского Государственного Медицинского института Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**В 2004 году** получил степень кандидата медицинских наук.

#### **Научные консультанты:**

- д.м.н. профессор Давудов Хасан Шаманович заместитель директора ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» (14.01.03 – болезни уха, горла и носа).

-д.м.н. профессор Саидов Марат Зиявдинович, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (14.00.36. – аллергология и иммунология).

По результатам рассмотрения диссертации: «**Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани**» принято следующее заключение:

#### **Актуальность исследования**

Предраковые заболевания гортани относятся к той категории болезней головы и шеи, которые объединяют в себе фундаментальные аспекты молекулярно-генетических процессов, несущих потенциальную возможность малигнизации эпителиоцитов гортани, достаточно широкую распространённость и большую практическую значимость. Отсутствие прогностических критериев вероятности озлокачествления клеток гортани, обладающих приемлемыми в практической работе врача значениями специфичности и чувствительности, не позволяют разработать единый алгоритм ведения, лечения и диспансерного наблюдения больных с данной патологией.

Актуальность проблемы предраковых заболеваний гортани обусловлена тем, что, являясь патогенетически пограничным состоянием, эти заболевания вбирают в себя известный спектр профессиональных, социальных, экологических и генетических факторов риска, повышающих вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани. Индукция опухолевого роста связана с обязательными предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке гортани, а предраковые патоморфологические изменения являются облигатной фазой развития рака

К предраковым заболеваниям гортани относят хронический гипертрофический ларингит, пахидермию гортани, лейкоплакию гортани, дисплазию слизистой оболочки, гиперкератоз слизистой оболочки, полипы голосовых складок и папилломатоз гортани. Распространённость указанных нозологических форм составляет от 5 % до 30% от всех заболеваний гортани. Частота трансформации хронического гипертрофического ларингита в рак гортани составляет до 30% случаев, пахидермии от 2% до 37% случаев, лейкоплакии от 8% до 53% случаев, папилломатоза гортани от 50 до 70% случаев. В структуре заболеваемости злокачественных новообразований верхних дыхательных путей рак гортани имеет

наибольший удельный вес – 56,9 % в мужской популяции и 33,7 % – в женской. Большинство больных раком гортани – в возрастном интервале 40–69 лет.

Очевидна значимость обоснованного прогноза вероятности трансформации патологического процесса в рак *in situ* с прогрессированием в форме инвазивного роста для каждого пациента. Подобный подход несёт в себе жизненно важную для конкретного пациента необходимость верификации прогноза заболевания. Патогенез предраковых заболеваний гортани не определяет абсолютно надёжных “точек отсчёта” молекулярно-генетических событий в эпителиоцитах гортани, закономерно приводящих к малигнизации и прогрессированию опухолевого процесса.

В настоящее время анализ патоморфологии операционного и биопсийного материала с верификацией степени дисплазии/гиперплазии эпителия гортани является единственным, используемым на практике, методологическим подходом скрининга пациентов по группам риска.

Взятие материала для гистологического исследования связано субъективными трудностями связанными с анатомо-физиологическими особенностями гортани, а также различная интерпретация препаратов неоправданно затягивает диагностику, что не может не отразиться результатах лечения и прогноза заболевания. Неоднозначность интерпретации патоморфологии эпителиальной выстилки гортани нередко вызывают вопросы у лечащих врачей.

Отсутствуют общепринятые, удовлетворяющие практикующих врачей современные критерии оценки изменений в слизистой оболочке гортани или других факторов, позволяющие составить прогноз трансформации предраковых заболеваний в рак гортани достаточной статистической мощности.

Несомненное значение приобретает органосохраняющий принцип в ларингохирургии при предраковых заболеваниях гортани, позволяющий сохранить функциональное состояние органа. Именно, поэтому поиск методов, позволяющих определить вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани при предраковых заболеваниях гортани и разработка новых хирургических подходов в лечении данных заболеваний, являются крайне актуальными и практически значимыми.

### **Научная новизна исследования.**

- впервые разработаны и внедрены в практику неинвазивные методы диагностики предраковых заболеваний, позволяющие улучшить качество лечения;
- усовершенствованы эффективные методы эндоларингеальных хирургических вмешательств у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани с сохранением голосовой функции;
- впервые определено, что раковая трансформация эпителиоцитов гортани связана с индукцией клеточного стресса, сопровождающегося избыточным выбросом в системную циркуляцию белков теплового шока, имеющих корреляционные взаимосвязи с концентрацией онкомаркеров;
- выявленные и систематизированные сосудистые изменения слизистой оболочки голосовой складки при различных дисплазиях могут служить основой прогноза хирургического вмешательства при предраковых заболеваниях гортани.

### **Теоретический вклад.**

Выявлены и оценены наиболее патогенетически значимые диапазоны сывороточных концентраций белков теплового шока, онкомаркёров(РЭА, SCC) и определены достоверные корреляционные связи между ними при предраковых заболеваниях гортани.

Впервые выявлено, что воспаление при хроническом гиперпластическом ларингите, плоскоклеточной папилломе, рецидивирующем папилломатозе, полипах голосовой складки и фиброзных узелках сопровождается наличием в лимфогистиоцитарном инфильтрате основных клеток адаптивного и врождённого иммунитета – CD3+, CD8+, CD20+, CD56+, CD68+клеток и экспрессией на эпителиоцитах TLR5, TLR7 и TLR8 рецепторов различной степени выраженности.

### **Обоснованность и достоверность результатов и выводов**

Поставленная автором работы цель исследования решена на высоком уровне, с применением современных методов статистических исследований. Использованы современные методики диагностики, лечения с использованием высокотехнологических методик, анализа и обработки исходной информации,

представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов (единиц) наблюдения и измерения.

Выводы работы обоснованы, аргументированы и вытекают из результатов, проведенных автором клинических исследований. Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечено значительным объемом проведенных исследований на достаточном клиническом материале (310 пациентов).

### **Наиболее существенные результаты исследования**

Определена диагностическая эффективность современных оптических систем, позволяющих прижизненно оценить распространенность патологического процесса и характерных сосудистых изменений при этом, что значительно улучшает качество и точность хирургического вмешательства.

Разработаны и внедрены в практику различные хирургические вмешательства с использованием углекислого лазера при предраковых заболеваниях гортани.

По данной методике получены патенты Российской Федерации

(«Способ лечения папилломатоза гортани» патент № RU 2445027 от 20.03.2012; «Способ лечения хронического отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке-Гайека) с применением CO<sub>2</sub> лазера» патент № RU 2523344 от 20.07.2014).

### **Личный вклад соискателя**

Все больные, результаты обследования и лечения которых составили содержание данной работы, обследованы и прооперированы лично автором. Автором осуществлялось планирование диссертационной работы, отбор профильных больных, получение информированного согласия пациентов на операцию и участие в исследовании. Ведение историй болезни, заполнение карт стационарного больного, лабораторно-инструментальные методы исследования проводились лично автором. Автор внедрил в практику работы ФГБУ НКЦО ФМБА России ларингологические операции, выполняемые с помощью CO<sub>2</sub> лазера, холодноплазменной коблации, микродебридера под опорной ларингоскопией при предраковых заболеваниях гортани и раке гортани. Анализ полученных данных, их обобщение, работа с литературой, статистическая обработка клиничко-

экспериментального материала, написание статей и диссертации проведены лично автором.

### **Реализация результатов исследования**

По материалам исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 12 публикаций в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, и получено 2 патента на изобретение в соавторстве: («Способ лечения папилломатоза гортани» патент № RU 2445027 от 20.03.2012; «Способ лечения хронического отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке-Гайека) с применением CO<sub>2</sub> лазера» патент № RU 2523344 от 20.07.2014).

### **Рекомендации по использованию результатов работ**

Результаты исследований внедрены в практику ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» (г. Москва), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, ГБУ РД «Республиканская клиническая больница», г. Махачкала.

**Заключение:** Диссертация Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной личной автором, на высоком научно-методическом уровне, в которой на основании проведенных исследований решена важная научная проблема, имеющая существенное значение для оториноларингологии - оптимизация лечения предраковых заболеваний гортани путем совершенствования эндоларингеальной диагностики с использованием комбинаторных возможностей современных оптических систем, разработки и усовершенствования персонифицированных методов хирургического вмешательства с помощью CO<sub>2</sub> лазера. Разработаны и внедрены в практику различные хирургические вмешательства с использованием углекислого лазера при предраковых заболеваниях гортани. По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований

диссертация соответствует критериям п. 9, п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335) предъявляемым: к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и после исправления замечаний рекомендуется к официальной защите по специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа в Диссертационном совете Д 208.059.01 при ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России».

Заключение принято на заседании Учёного совета ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России». Присутствовало на заседании 55 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол №4/2017

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Научно-клинический центр  
оториноларингологии Федерального  
медико-биологического агентства»



д.м.н. доцент Карнеева О. В.

«29» мая 2018 г.