

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ Старостиной Светланы Викторовны на диссертационную работу Нажмуудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа; медицинские науки

Актуальность работы диссертационной работы И.И. Нажмуудинова обусловлена тем, что предраковые заболевания гортани вбирают в себя известный спектр профессиональных, социальных, экологических и генетических факторов риска, повышающих вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани. На сегодняшний день 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. Неоднозначность интерпретации патоморфологии эпителиальной выстилки гортани нередко вызывают вопросы у лечащих врачей. Отсутствуют общепринятые современные критерии оценки изменений в слизистой оболочке гортани или других факторов, позволяющие составить прогноз трансформации предраковых заболеваний гортани в рак. Несомненное значение приобретает органосохраняющий принцип в ларингохирургии, позволяющий сохранить функциональное состояние гортани. В связи с этим ранняя диагностика и поиск методов, позволяющих определить вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани при предраковых заболеваниях, а также разработка новых хирургических подходов при данной патологии являются крайне актуальными и практически значимыми.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научно-исследовательская работа И.И. Нажмуудинова выполнена в традиционной форме, изложена на 203 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты собственных исследований», состоящей из 5 подглав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 94 рисунками, 33 таблицами. Список литературы включает 173 источника, из них 51 отечественных и 122 иностранных.

В связи с видением затронутой проблемы диссертантом сформулирована цель исследования – оптимизация лечения предраковых заболеваний гортани путем совершенствования эндоларингеальной диагностики с использованием комбинаторных возможностей современных оптических систем, разработки и усовершенствования персонализированных методов хирургических вмешательств. В



соответствии с этим автор четко сформулировал 6 основных задач, решение которых является необходимым для достижения цели исследования. Все задачи отличаются логической взаимосвязью, а каждая из них – прикладной направленностью. Это позволило соискателю вынести на публичную защиту 6 конструктивных положений.

Во **введении** убедительно обоснована актуальность избранной темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, достаточно полно охарактеризована новизна и научно-практическая значимость работы.

В **обзоре литературы** изложены основные данные по интересующей автора проблеме. Проанализированы и критически оценены современные представления о предопухолевых изменениях в гортани, являющихся обязательной стадией опухолевого роста, показана 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. Автором сформулированы принципы ранней диагностики, лечения и реабилитации пациентов с предраковыми заболеваниями гортани, заключающиеся в персонализированном подходе и индивидуальности лечения пациентов с указанной патологией. Обзор построен по классическому принципу, хорошо написан, подводит читателя к признанию необходимости намеченного исследования, подчеркивает его новизну и научно-практическую значимость.

**II глава** содержит характеристику пациентов, а также использованных в работе методов диагностики и лечения. Следует отметить дизайн организации научной работы и разнообразие проведенных исследований, каждое из которых соответствует принципам, принятым в доказательной медицине. Использованные автором методы диагностики и лечения многообразны, современны, соответствуют уровню, целям и задачам работы. Наряду с традиционными классическими способами, в главе приведены некоторые оригинальные авторские методики и их детальное описание, что украшает главу и ценно для специалистов.

В работу включены данные обследования 310-и пациентов с предраковыми заболеваниями гортани и 17-и пациентов с гистологически подтверждённым раком гортани, которые составили группу сравнения при разработке методов дифференциальной диагностики в возрасте от 18 до 83 лет (с 2006 по 2017гг) с кагамнезом не менее 5 лет наблюдений. Группа больных раком гортани (n=17) взята в качестве группы сравнения в связи с тем, что при сравнении показателей двух групп все достаточно чувствительные и специфичные показатели при предраковых заболеваниях гортани могут использоваться в качестве и диагностических, и прогностических критериев течения заболевания. Изучение



вероятности трансформации предрака в рак автор связывает с анализом изменений аналогичных показателей и в группе больных раком гортани.

Из современных клинических методов автором использованы фиброларингоскопия, стробоскопия с фонетографией, акустический анализ голоса, микроларингоскопическое исследование слизистой оболочки гортани с применением световых фильтров системы Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) KARL STORZ GmbH & Co. Показана высокая диагностическая значимость использования световых фильтров при контактной эндоскопии (IEE - эндоскопия с улучшенным изображением) с помощью контактных жёстких эндоскопов KARL STORZ 0° и 30° при оценке изменения сосудистой архитектоники слизистой оболочки гортани и границ пораженного участка; патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования, а также твердофазный иммуноферментный анализ (определение концентрации онкомаркёров – РЭА, SCC, Cyfra 21-1 – и белков теплового шока – БТШ 27.70.90 – в сыворотке крови). Из субъективных методов оценки голосовой функции в исследовании применены шкала E. Hulstentz GRBAS и стандартизированный, специализированный опросник VHI – Voice Handicap Index.

Полученные количественные данные подробно обработаны вариационно-статистическими методами с вычислением медианы и 25;75-перцентилей для каждой из исследуемых выборок и применением ранговой корреляционного анализа. При сравнении показателей описательной статистики двух групп использовался Т-критерий Манна-Уитни, различия между группами считались статистически значимыми при 95% пороге вероятности. Показатели чувствительности и специфичности результатов, а также прогностичность положительного результата и отрицательного результата вычисляли с помощью четырёхпольной таблицы.

В III главе приведены данные обследования 310-и пациентов с предраковыми заболеваниями гортани и 17-и пациентов с гистологически подтверждённым раком гортани, а также результаты лечения 224-х пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом в возрасте от 18 до 83 лет.

После проведённой терапии хирургическое лечение потребовалось 150 пациентам. I группу составили 83 пациента оперированные с помощью CO<sub>2</sub> лазера по авторской методике с использованием CO<sub>2</sub> лазера фирмы «Lumenis» (Израиль) с адаптером «Acuspot-712» или коблатора. Во II группу (сравнения) вошли 67 пациентов которым проводили хирургическое лечение «холодным» инструментом. Разработан способ хирургического лечения с применением CO<sub>2</sub> лазера, заключающийся в иссечении пораженного участка с минимальной травмой окружающей слизистой оболочки гортани, и способ хирургического лечения хронического гиперпластического ларингита с дискератозом слизистой оболочки гортани с помощью холодо-плазменной абляции при минимальном контакте.

Различные модификации разработанных способов автор применял для лечения и других видов гиперпластических процессов слизистой оболочки гортани. Описаны оригинальные высокоэнергетические методики, отражающие особенности их применения при различных предраковых заболеваниях гортани.

Для хирургического лечения больных с диффузным пахидермией или лейкоплакией, с вовлечением всей голосовой складки автор модифицировал методы подслизистой хордэктомии I и II типа с применением CO<sub>2</sub> лазера при дискератозах с различной степенью дисплазии эпителия, а также применил лазер в хирургическом лечении папилломатоза и опухолеподобных заболеваний гортани. Разработан и клинически применен способ лечения больных хроническим отечно-полипозным ларингитом Рейнке-Гайека CO<sub>2</sub> лазером (патент № RU 2523344)

В IV главе приводятся клинико-функциональные показатели гортани у больных с предраковыми заболеваниями гортани. Проанализированы динамика жалоб, объективной картины по данным видеоларингостробоскопии и функционального состояния слизистой оболочки гортани по данным субъективной оценки, с помощью опросника VHI и шкалы Nutterantz, а также объективных показателей акустического анализа голоса и аэродинамического состояния. Показано, что использование CO<sub>2</sub> лазера в хирургических вмешательствах при болезни Рейнке-Гайека, позволяет сократить сроки пребывания пациентов в стационаре на 4-5 дней, а также восстановить голосовую функцию на 2-3 недели раньше, чем при использовании традиционной методики.

В V главе приведена сравнительная характеристика патоморфологического, иммуногистохимического исследования операционного материала и эндоларингеального эндоскопического исследования с применением световых фильтров системы улучшения изображения (SPIES), позволяющего более чётко определить границы патологического процесса. Последнее применено интраоперационно у 86-и пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом. Полученные данные сравнивали с результатами гистологического исследования. Выявленная с помощью данной методики степень дисплазии достоверно подтвердилась в 65% наблюдений.

Доказана связь течения хронического гиперпластического ларингита с уровнем сывороточных онкомаркёров и необходимость оценки операционных характеристик использованных тестов и прогностичности результатов. Показана синергичность операционных характеристик уровня РЭА при хроническом гиперпластическом ларингите и раке гортани, что позволило отнести показатели РЭА к категории прогностических в отношении вероятности малигнизации эпителиоцитов.



В подглавах 5.5–5.8 приведена сравнительная характеристика эндоларингеального эндоскопического исследования с применением ИЕЕ патоморфологического исследования операционного материала с большим иллюстративным материалом при предраковых и опухолеподобных заболеваниях гортани..

В подглаве 5.9 описаны иммуногистохимические исследования операционного и биопсийного материала при предраковых заболеваниях гортани, отражающие изменившиеся современные представления о принципах функционирования системы иммунитета, в соответствии с которыми системы врождённого и адаптивного иммунитета являют собой единое целое, начиная с распознавания антигена и кончая эффекторным звеном АГ-специфического иммунного ответа. Проведен комплексный анализ патоморфологических данных и результатов иммуногистохимических исследований клеточного состава воспалительного инфильтрата при данной патологии.

Автор показал некоторую взаимосвязь степени экспрессии конкретных видов цитокератинов *in situ* с плотностью CD-позитивных и TLR-позитивных клеток, а также с уровнем  $Cyfra21-1$  в сыворотке крови, что даёт основания включить полученные данные в рекомендуемые схемы оценки тяжести течения и прогноза предраковых заболеваний гортани. Обоснован поиск маркёров тяжести течения и прогноза предраковых заболеваний гортани по уровню в сыворотке крови онкомаркёров и БТЩ из которых автором взяты наиболее информативные. Доказана несомненная связь течения хронического гиперпластического ларингита и уровней сывороточных онкомаркёров и необходимость оценки операционных характеристик использованных тестов и прогностичности результатов. Проведен анализ результатов оценки распределения уровней БТЩ в зависимости от колебаний количества онкомаркёров в сыворотке крови больных ХГЛ и определены количественные диапазоны сопряжённых изменений БТЩ и онкомаркёров, как однонаправленные, так и при предраковых заболеваниях и раке гортани. Подобный подход позволяет оценить один из ключевых аспектов раковой трансформации эпителиоцитов гортани: определение диапазона концентраций онкобелков в сыворотке крови на фоне максимального уровня стресса, испытываемого клеткой при молекулярно-генетических процессах, предшествующих собственно малигнизации эпителиоцитов гортани.

На основании анализа полученных данных автором разработана блок-схема, состоящая из трёх основных этапов ведения больных с предраковыми заболеваниями гортани, включающая разработанные нами диагностические и хирургические методики и позволяющая определить возможность прогрессирования патологического процесса и предотвратить его рецидив, что крайне важно в практическом здравоохранении.



Заключение подводит итог выполненного исследования и заканчивается формулированием алгоритма обследования, лечения и наблюдения с предраковыми заболеваниями гортани. Собственные материалы диссертации обоснованно подтверждают положения и выводы диссертации. Выводы соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы четко и убедительно.

#### **Достоверность и новизна положений, выводов и рекомендаций в диссертации**

Результаты проведенных исследований характеризуются научной новизной. Впервые разработаны и внедрены в практику неинвазивные методы диагностики предраковых заболеваний, позволяющие улучшить качество лечения. Представлены авторские методики эндоларингеальных хирургических вмешательств у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани с сохранением голосовой функции. Впервые 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. Доказано, 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. Выявлено, что воспаление при хроническом гиперпластическом ларингите, плоскоклеточной папилломе, рецидивирующем папилломатозе, полипах голосовой складки и фиброзных узелках сопровождается наличием в лимфоцитарном 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. На достаточном клиническом материале разработан и внедрен в практику алгоритм обследования, лечения и наблюдения в виде блок-схемы для пациентов с предраковыми заболеваниями гортани. Разработанные оригинальные методы хирургического лечения запатентованы, многие из них описаны и представлены впервые, что обеспечивает неоспоримую новизну диссертационной работы. Статистическая достоверность основных положений работы, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

#### **Значимость результатов диссертации для науки и практики**

Диссертация Нажмуудинова И.И. имеет очевидную практическую ценность. Автором разработаны и внедрены в практику новые методики диагностики заболеваний гортани с использованием комбинаторных возможностей современных оптических систем (Storz Professional Image Enhancement System – KARL STORZ). Отработан способ дифференциальной диагностики предраковых заболеваний гортани на основании применения световых фильтров при контактной ларингоэндоскопии (Image Enhanced Endoscopy). Разработана тактика хирургического лечения больных с хроническим гиперпластическим ларингитом при проведении эндоларингеальных операций с применением CO<sub>2</sub> лазера.

применением CO<sub>2</sub> лазера. Особенно важна для практического здравоохранения разработанная блок-схема обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани сформировать группу риска в отношении малигнизации опухолевого процесса в гортани.

Результаты проведенного исследования, в частности, новые методики диагностики и хирургических пособий, внедрены в лечебную деятельность ФГБУ «Научно-клинический центр Оториноларингологии ФМБА России» (г. Москва), ЛОР-отделении ГКБ №67 (Москва), ЛОР-отделение ФГБУЗ КБ № 86 ФМБА России (Москва), ЛОР-отделение ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница» (г. Махачкала). Автором достаточно полно показана значимость выдвинутых выводов и практических рекомендаций для хирургов, оториноларингологов, онкологов, фониатров, фонетодов и реабилитологов. Материалы диссертации и многочисленные иллюстрации убедительно доказывают научно-практическую ценность работы Нажмудинова И.И. и востребованность её результатов для решения ряда проблем ларингологии.

### Оценка содержания работы, ее завершенность

В целом, работа имеет внутреннее единство и последовательность изложения: автор логически проводит основную линию диссертации, обосновывает ее основные положения и выводы. Основные положения диссертации представлены в автореферате, который соответствует всем положениям ВАК и в полной мере отражает содержание работы. Выводы и практические рекомендации корректны, полностью соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Материалы диссертации прошли апробацию на конференциях и съездах, опубликовано 53 печатных работы: из них 12 работ в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ; изданы практические рекомендации для врачей – «Способ лечения хронического отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке-Гаёка) CO<sub>2</sub> лазером» и получены 3 патента на изобретение.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрении в практику.

Имеющиеся отдельные стилистические погрешности и опечатки не снижают научно-практической ценности проделанной работы. Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку диссертации, не возникло.

### Заключение

Диссертационная работа Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы практической оториноларингологии – оптимизация лечения пациентов с предраковыми заболеваниями гортани путем совершенствования комбинаторных возможностей современных оптических систем, разработки и усовершенствовании персонализированных методов хирургических вмешательств.



По актуальности, объему выполненных исследований, научной и практической значимости диссертация Ибрагима Исмаиловича Нажмудинова полностью соответствует требованиям п. 9, п. 10 раздела II «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. и изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа.

Профессор кафедры болезней уха, горла и носа

ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский

Университет им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук

(14.01.03 - болезни уха, горла и носа)

Светлана Викторовна Старостина

Подпись С.В. Старостиной 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. Глубокая, д.2, стр. 2

Телефон: +7(499)120-22-65, +7(499)250-71-80

Адрес электронной почты: [ref@vniie.ru](mailto:ref@vniie.ru)

23 января 2018 г.