

Нажмудинов
Ибрагим Исмаилович

Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения
больных с предраковыми заболеваниями гортани

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»

Научные консультанты:

Давудов Хасан Шаманович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ НКЦО ФМБА России.

Саидов Марат Зиявдинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Официальные оппоненты:

Кирасирова Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, руководитель отдела реконструктивной хирургии полых органов шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского» ДЗМ

Старостина Светлана Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель директора клиники по информационным технологиям.

Солдатский Юрий Львович - доктор медицинских наук, профессор, Руководитель оториноларингологической службы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » 2018 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.059.01 при ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России (123182, г.Москва, Волоколамское шоссе, д. 30/2, 6 этаж, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» и на сайте www.otolar-center.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета Д 208.059.01

кандидат медицинских наук

Бойкова Натэлла Эрнестовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Предраковые заболевания гортани (ПЗГ) 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 озлокачивания клеток гортани, обладающих приемлемыми в практической работе врача значениями специфичности и чувствительности, не позволяют разработать единый алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных с данной патологией.

Проблема ПЗГ 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. Указанный тезис позволяет говорить о том, что каждому раку предшествует свой предрак (Барадулина М.Г., 1980; Кожанов Л.Г., 2008; Осипов В.Д., 2008; Arens С. 1999)

К ПЗГ относят хронический гипертрофический ларингит (ХГЛ), 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 ХГЛ в рак гортани составляет до 30% случаев (Осипов В.Д., 2008; Чумаков Ф.И., 2002), пахидермии от 2% до 37% случаев, лейкоплакии от 8% до 53% случаев (Осипов В.Д. 2008), папилломатоза гортани от 50 до 70% случаев (Махов В.А., 2005). По данным польских авторов предраковые заболевания гортани трансформируются в рак гортани в 20 % случаев (Balukova O.V., 2004). Число случаев впервые выявленных новообразований гортани в 2012 году в России достигло 6346 наблюдений, при этом среднероссийский показатель заболеваемости составляет 40,1%. 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 (Коваленко С.Н. 2008; Солдатский Ю.Л., 2009; Al-Shagahin H., 2009; de Bree R., 2011). Согласно данным авторов (Vodovnik A., 1997) все чаще онкологические заболевания ЛОР органов диагностируются на поздних

стадиях, и в 79-84% случаев больные направляются в специализированные отделения в III-IV стадиях развития патологического процесса.

Совершенно 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 ПЗГ не определяет абсолютно надёжных “точек отсчёта” молекулярно-генетических событий в эпителиоцитах гортани, закономерно приводящих к малигнизации и прогрессированию опухолевого процесса (Машкова Т.А., 1998).

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 (Кожанов Л.Г., 2008; Любимова Н.Г., 2005; Макаров В.И., 1986).

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

Доказано, что онкогенные, генетические изменения в эпителиоцитах гортани, прежде всего мутации и экспрессия онкогенов, не сопровождаются на начальных стадиях какими-либо морфологическими признаками, связанными или сопутствующими этим молекулярно-генетическим процессам (Белохвостов А.С., 2005).

Отсутствуют общепринятые, удовлетворяющие практикующих врачей современные критерии оценки изменений в слизистой оболочке гортани или других факторов, позволяющие составить прогноз трансформации ПЗГ в рак.

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

Цель исследования

Оптимизация лечения предраковых заболеваний гортани путем совершенствования эндоларингеальной диагностики с использованием комбинаторных возможностей совре-

менных оптических систем, разработки и усовершенствования персонифицированных методов хирургических вмешательств.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения предраковых заболеваний гортани с использованием детального эндоскопического контроля с помощью комбинаторных возможностей оптических систем, установить степень тяжести поражения на основании оценки сосудистой архитектоники очага поражения.

2. Разработать способ дифференциальной диагностики предраковых заболеваний гортани на основании применения световых фильтров при контактной ларингоэндоскопии.

3. Изучить патоморфологические, иммуногистохимические особенности предраковых заболеваний гортани на основе данных изучения биопсийного (операционного) материала и провести сравнительное исследование с результатами интраоперационной визуальной диагностики для оценки их прогностического значения в хирургическом мониторинге больных.

4. Определить наиболее информативные диапазоны концентраций онкомаркёров и белков теплового шока в сыворотке крови у больных с предраковыми заболеваниями гортани и оценить корреляционные взаимосвязи между ними.

5. Разработать тактику хирургического лечения больных с хроническим гиперпластическим ларингитом с применением CO₂ лазера, оценить ранние и отдалённые функциональные результаты.

6. На основании комплексного анализа полученных результатов разработать алгоритм в виде блок-схемы для обследования, лечения и наблюдения больных предраковыми заболеваниями гортани.

Научная новизна исследования

1. Впервые разработаны и внедрены в практику неинвазивные методы диагностики предраковых заболеваний, позволяющие улучшить качество лечения;

2. Впервые разработаны эффективные методы эндоларингеальных хирургических вмешательств у пациентов с предраковыми заболеваниями гортани с сохранением голосовой функции;

3. Впервые выявлены и оценены наиболее патогенетически значимые диапазоны сывороточных концентраций белков теплового шока, онкомаркёров (PЭА, SCC) и определены достоверные корреляционные связи между ними при предраковых заболеваниях гортани;

4. 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;

5. 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

6. Впервые разработан и внедрен в практику алгоритм обследования, лечения и наблюдения в виде блок-схемы для пациентов с предраковыми заболеваниями гортани;

Практическая значимость работы

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 эндоларингиальных операций с применением CO₂ лазера. Разработанная блок-схема обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани сформировать группу риска в отношении малигнизации опухолевого процесса в гортани.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные новые неинвазивные методы диагностики и хирургические вмешательства при хроническом гиперпластическом ларингите с использованием CO₂ лазера позволяют сохранить голосовую функцию.

2. Объем хирургического вмешательства на гортани определяется визуальной, детализированной эндоларингоскопической картиной, полученной при использовании комбинаторных возможностей современных оптических систем (IEE).

3. Динамический голосовой мониторинг с использованием акустического анализа голоса является объективной оценкой успешно проведенного лечения и утверждает преимущества использования CO₂ лазера.

4. При эндоларингоскопическом исследовании пациентов с хроническим ларингитом длительностью более 3-х месяцев выявляют визуальные признаки очагового и диффузного поражения голосовой складки, включающего увеличение объема пораженной ткани, изменение сосудистого рисунка, а также наличие или отсутствие кератоза. Эти признаки отражают различную степень гиперпластических изменений и помогают определить объем и глубину хирургического вмешательства, но не позволяют верифицировать степень дисплазии.

5. Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки при предраковых заболеваниях гортани позволяет обнаружить клетки врожденного и адаптивного иммунитета в воспалительном инфильтрате, а в покровном эпителии toll-like рецепторы (TLR), что подтверждает современные данные об участии врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе предраковых заболеваний гортани.

6. Разработанная блок-схема обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани позволяет оценить ранние и отдалённые функциональные результаты лечения и сформировать группу риска в отношении малигнизации опухолевого процесса в гортани.

Внедрение в практику

Результаты проведенного исследования, в частности, новые методики диагностики и хирургических пособий, внедрены в клинику ФГБУ «Научно-клинический центр Оториноларингологии ФМБА России» (г. Москва), ЛОР-отделение ГКБ №67 (Москва), ЛОР-отделение ФГБУЗ КБ № 86 ФМБА России (Москва), ЛОР-отделение ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница» (г. Махачкала)

Апробация работы

Основные положения работы были доложены и обсуждены на:

- XVII съезде оториноларингологов России (Нижний Новгород, 7–9 июня 2006 г.);
- III научно-практической конференции оториноларингологов Центрального округа Российской Федерации «Актуальное в оториноларингологии» (Москва, 15–16 октября 2009 г.);
- 44 съезде Польского общества Оториноларингологов, Хирургов Головы и Шеи (г. Варшава, Польша, 9-12 июня 2010 г.)
- XVIII съезде оториноларингологов РФ (Санкт-Петербург, 26–28 апреля 2011 г.);
- Научно-практической конференции ФГБУ НКЦ Оториноларингологии ФМБА России (Москва, июнь 2012 г.);
- I Петербургском Форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 17–18 апреля

2012 г.);

- Научно-практической конференции ФГБУ НКЦ Оториноларингологии ФМБА России (Москва, сентябрь 2014, 2015, 2016 гг.);
- IV Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием (Махачкала, 7 августа 2015 г.);
- V Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием (Махачкала 5 августа 2016 г.);
- XIX съезде оториноларингологов России (Казань, 12–15 апреля 2016 г.);
- VI Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием (Махачкала 2017 г.)
- Научно-практической конференции оториноларингологов г.Челябинска «Новые технологии в оториноларингологии и сурдологии» (Челябинск, 10-11 ноября 2017 г.)
- II Межрегиональной научно-практической конференции Нижневолжского научно-образовательного медицинского кластера «Вопросы интеграции и междисциплинарного взаимодействия в оториноларингологии» (Самара, 22-23 марта 2018 г.)
- VI Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи Москва, 17-19 мая 2018 г.)
- VII Республиканской научно-практической конференции оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием (Махачкала, 3 августа 2018 г.)

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета и научно-практической конференции ФГБУ НКЦО ФМБА России 23 октября 2017г. Протокол № 4/2017.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ: из них 12 работ в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ; изданы практические рекомендации для врачей – «Способ лечения хронического отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке-Гайека) СО2 лазером» и получены 3 патента на изобретение:

1. «Способ лечения папилломатоза гортани» // Патент РФ, № 2445027 С1, от 20.03.2012 (Давудов Х. Ш., Нажмуудинов И. И., Акопян К. В., Гусейнов И. Г., Куликов И. О., Давудова Б. Х., Магомедова К. М.);
2. «Способ лечения отека Рейнке-Гайека» // Патент РФ № 2523344 С2, от 20.07.2014 (Абдуллаев Б. З., Давудов Х. Ш., Нажмуудинов И. И., Акопян К. В., Сулейманов Ю. Б., Матела И. И., Сабо О., Куликов И. И., Магомедова К. М., Хоранова М. Ю., Даудова Б. Х., Гусейнов И. Г., Осипенко Е. В., Державина Н. А., Михалевская И. А.);

3. «Способ лечения хронического гиперпластического ларингита с дискератозом, гиперкератозом слизистой оболочки гортани с помощью холодноплазменной абляции» // Патент РФ, № 2658479 С2, от 21.06.2018 (Дайхес Н.А., Нажмудинов И. И., Серебрякова И. Ю., Абдуллаев Б. З., Гусейнов И. Г.).

Личный вклад автора

Все пациенты, 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. Анализ полученных данных, их обобщение, работа с литературой, статистическая обработка клинико-экспериментального материала, написание статей и диссертации проведены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных.

В работу включены результаты исследования 310 пациентов с предраковыми заболеваниями гортани и 17 пациентов с гистологически подтверждённым раком гортани, которые составили группу сравнения при разработке методов дифференциальной диагностики. Возраст больных составил от 18 до 83 лет. Исследования проводились на базе ГКБ №67 и ФГБУ НКЦО ФМБА России с 2006 по 2017гг. Катамнез составил не менее 5 лет наблюдений. Среди пролеченных больных 224 мужчин и 86 женщин, средний возраст пациентов составил $47,5 \pm 9,2$ года, длительность заболевания - 12 ± 6 лет.

Группа больных раком гортани (N - 17) была взята нами в качестве группы сравнения. Последнее обстоятельство имеет существенное значение. Речь идёт о том, что патогенетически предраковые заболевания гортани и рак гортани во многом являются родственными патологическими процессами. Это означает, 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 также связано с анализом изменений аналогичных показателей и в группе больных раком гортани. Кроме этого анализ динамики взаимосвязанных показателей отражает степень тяжести патологического процесса и эффективность применяемого лечения. Диагноз рака гортани, стадии развития процесса ставился на основании общепринятых стандартов диагностики и дифференциальной диагностики этого заболевания.

В таблице № 1 представлено распределение обследованных больных предраковыми заболеваниями по клиническому диагнозу, возрасту, полу.

Таблица 1. Распределение обследованных больных предраковыми заболеваниями по клиническому диагнозу, возрасту, полу

Клинический диагноз	Распределение пациентов по полу и возрасту				
	Количество больных	Абс. %	Мужчины	Женщины	Возраст (M±m)
Хронический гиперпластический ларингит	224	68,5	180	44	47,5±9,2
Плоскоклеточная папиллома	16	4,89	9	7	55,7±8,5
Рецидивирующий папилломатоз	22	6,7	9	13	34±6,8
Полипы голосовой складки	28	8,56	14	14	47,3±9,5
Фиброзные узелки	20	6,25	12	8	42,8±6,7
Рак гортани	17	5,1	14	3	62,3±8,5

Клиническая картина обследованных больных характеризовалась гетерогенностью клинических симптомов и синдромов, их частота представлена на Рис.1.

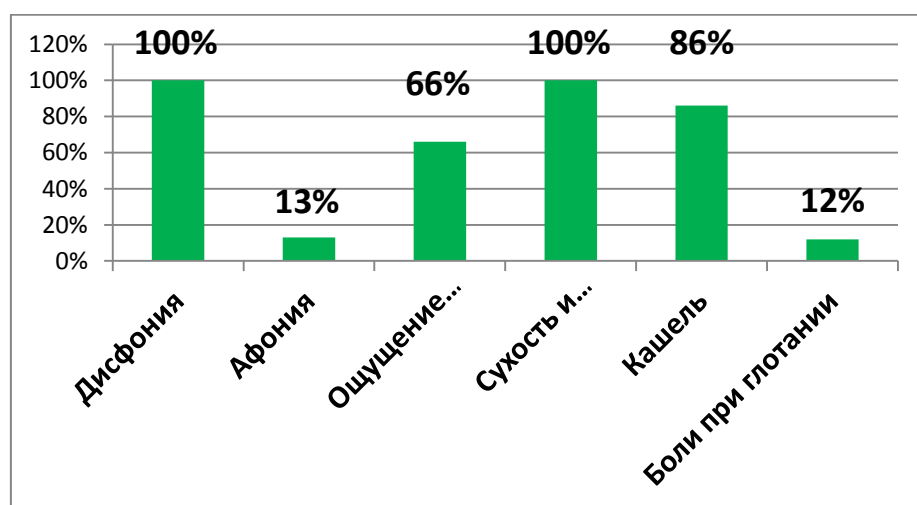


Рис.1 Клинические симптомы обследованных больных

Как видно из рис. 1, дисфония является ведущим симптомом ПЗГ, а у 13% развилась афония. Следующими по частоте клиническими симптомами явились сухость, кашель и неприятные ощущения в гортани. Остальные симптомы встречались практически у половины больных ПЗГ.

Диагноз устанавливался по данным эндоскопии и патоморфологии биопсийного материала.

В соответствии с данными анамнеза, частота сопутствующих заболеваний и синдромов у обследованных больных представлена в табл. № 2.

Табл. 2 Частота сопутствующих заболеваний у больных ПЗГ

Сопутствующие заболевания и синдромы	Частота выявления сопутствующих заболеваний N-310 (%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	210 (67,74%)
Бронхиальная астма	5 (1,6%)
Хронические синуситы, фарингиты, отиты	7 (2,25%)
Стенокардия	32 (10,3%)
Артериальная гипертензия	67 (21,6%)
Аритмии	2 (0,6%)
Хронические гастриты, колиты, язвы желудка, 12-перстной кишки	5 (1,6%)
Заболевания печени (хронические гепатиты, гепатозы)	3 (0,96%)
Болезни почек (гломерулонефриты, пиелонефриты, мочекаменная болезнь)	2 (0,6%)
Сахарный диабет 2-го типа	7 (2,25%)

Видно, что с наибольшей частотой встречались ГЭРБ, артериальная гипертензия, хронические синуситы, фарингиты, отиты, бронхиальная астма. Весьма интересна частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (67,74%), патогенетически связанной с дисплазиями эпителия гортани, причём абсолютное большинство пациентов с ГЭРБ (180 случаев) страдали ХГЛ.

Сопутствующая патология имеет непосредственное отношение к профессиональным вредностям и факторам риска, что хорошо известно из литературных источников.

По данным анамнеза частота факторов риска у больных ХГЛ и профессиональных вредностей представлена в табл. 3.

Табл. 3 Частота факторов риска и профессиональных вредностей у больных хроническим гиперпластическим ларингитом (N – 224)

Факторы риска и профессиональные вредности	Частота встречаемости факторов риска, в %
Курение	87%
Злоупотребление алкоголем	25%
Вдыхание угольной или металлической пыли	23%
Повышенная голосовая нагрузка	29%
Запылённость, загазованность рабочего помещения	32%
Отсутствие факторов риска и профессиональных вредностей	26%

Как видно из представленных результатов, практически все известные факторы риска и профессиональные вредности встречаются у больных с ХГЛ.

Наибольшая частота встречаемости относится к ГЭРБ, курению и злоупотреблению алкоголем. С учётом возраста обследованных больных ($57,5 \pm 9,2$ года) и длительности заболевания (12 ± 6 лет), значение указанных факторов риска в возникновении ХГЛ существенно возрастает.

Методы исследования

В предоперационном периоде для диагностики характера патологического процесса и степени нарушения функции гортани всем пациентам, включенным в данную работу, наряду с общеклиническими исследованиями, проводили целенаправленное комплексное обследование по разработанной тематической анкете. В частности, оценивали жалобы и анамнестические сведения, проводили общий осмотр и обследование ЛОР-органов рутинными способами, а также специальными методами исследования. Всем пациентам проводили непрямую ларингоскопию с помощью эндоскопа фирмы Karl Storz 70° и 90° и фиброларингоскопию, существенно дополняющую непрямую ларингоскопию, которая позволяет оценить состояние гортанных желудочков, нижнего отдела гортани и других, менее доступных осмотру отделов гортани при прямой ларингоскопии.

Проводилось микроларингоскопическое исследование слизистой оболочки гортани с применением световых фильтров системы Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) KARL STORZ GmbH & Co.

Режим CLARA гарантирует оптимальное освещение всех участков эндоскопического изображения. Яркость темных областей динамически увеличивается. Каждый пиксел сравнивается с информацией об освещенности соседних участков, и при необходимости его яркость увеличивается. Это способствует оптимальной визуализации темных областей и глубоко расположенных структур.

Режимы SPECTRA A и SPECTRA B улучшают видимость определенных участков цветового спектра за счет цветового сдвига. Эта дополнительная информация может упростить дифференциацию тканей для пользователей. Спектральное разделение на основе технологии SPIES SPECTRA™ выполняется внутри видеосистемы и не требует специального источника света.

Высокую диагностическую значимость показало использование световых фильтров при контактной эндоскопии (IEE - эндоскопия с улучшенным изображением) с помощью контактных жёстких эндоскопов KARL STORZ 0° и 30°. Метод отличается высокой диагностической точностью, позволяет оценить изменение сосудистой архитектоники слизистой оболочки гортани и границы пораженного участка.

Функциональное состояние гортани оценивали в соответствии с основным протоколом функциональной оценки голоса Европейского Ларингологического Общества.

Всем пациентам проводили видеостробиоскопическое исследование с применением стробоскопа фирмы ATMOS жёстким эндоскопом 90° до лечения, через месяц, 3, полгода и год после хирургического лечения. Для объективной оценки параметров голоса использовали фонетографию. Исследование проводили с соблюдением рекомендаций Союза Европейских Фониатров в звукоизолированном помещении, оборудованном персональным компьютером с установленной в него программой LingWaves (Heinemann Medizintechnik). Объективным критерием основных показателей свойств голоса использовался индекс тяжести дисфонии (Dysphonia Severity Index, DSI (ИТД)). Он основан на взвешенном сочетании отобранных измеряемых вышеперечисленных параметров и рассчитывается автоматически. В среднем DSI достигается от +5 при нормальном голосе до -5 при сильной дисфонии. Чем хуже качество голоса пациента, тем более негативным становится ИТД.

Субъективный метод анализа качества голоса или восприятие, в соответствии с основным протоколом функциональной оценки голоса Европейского Ларингологического Общества, проводится соответственно стандартному алгоритму. Используется шкала E. Hulterantz GRBAS

Для оценки качества жизни использовали стандартизированный, специализированный опросник VHI – Voice Handicap Index.

Операционный и биопсийный материал направлялся на патоморфологическое исследование в отделение патологической анатомии. Описание патоморфологической картины проводилось с использованием принципов классификации ВОЗ дисплазий эпителия гортани. Патоморфологические заключения вносились в индивидуальные карты стационарных больных и прилагались к историям болезни.

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования проводились в строгом соответствии с рекомендациями компаний-производителей реагентов, которые использовались в работе – Dako (Дания), Serotec (Великобритания) и Alexis (США).

При исследовании количества онкомаркёров и белков теплового шока в сыворотке крови использовали следующие наборы твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА): на РЭА (Immulite 2000, Siemens), на Cyfra 21-1 (DRG Instruments, Germany), на SCC (ABBOTT, Germany), на БТШ27 (Enzo Life Sciences, Catalog Number: ADI-EKS-500), на БТШ70 (Enzo Life Sciences, Catalog Number: ADI-EKS-715) и БТШ90 (Enzo Life Sciences, Catalog Number: ADI-EKS-895).

Анестезиологическое пособие при эндоларингеальных операциях. В хирургическом лечении больных с предраковыми заболеваниями гортани особое внимание следует уделить анестезиологическому пособию, т.к. одним из основных методов анестезиологического пособия при эндоларингеальной хирургии является эндотрахеальный наркоз с искусственной вентиляцией лёгких. Особенностью данных операций является работа анестезиолога и хирурга на одном операционном поле. У части пациентов расположение патологического очага не позволяет воспользоваться интубационной трубкой стандартного размера. В таких случаях используются трубки меньшего размера.

Главным недостатком этого метода является наличие интубационной трубки в просвете гортани, что во-первых, существенно ограничивает обзор и возможность манипуляций хирурга, во-вторых, повышает риск её повреждения CO₂ лазером с возможными серьёзными осложнениями (ожоги).

Учитывая выше изложенные особенности, анестезиологическое пособие проводили с помощью аппарата TWIN STRIM, который совмещает высокочастотную вентиляцию лёгких с нормочастотной. Применение данного аппарата позволяет проводить искусственную вентиляцию лёгких через ларингеальный клинок, без интубации трахеи, тем самым обеспечивая выполнение операции при полном обзоре операционного поля с максимальным функциональным результатом.

Вид операционного поля при высокочастотной вентиляции представлен на рис. 2, через ларингеальный клинок TWIN STRIM тип В, без интубационной трубки.

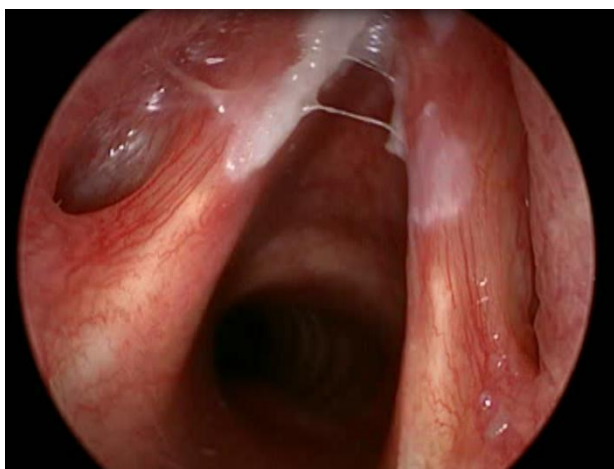


Рис.2 Вид операционного поля при высокочастотной вентиляции

Методики хирургического лечения хронического гиперпластического ларингита

В соответствии с целью и задачами исследования нами были пролечены 224 пациента с ХГЛ. Из них 179 мужчин и 45 женщин. Возраст больных составил от 18 до 83 лет.

Лечение ХГЛ всегда начиналось с медикаментозной терапии длительностью не более 14 дней. Причём консервативное лечение проводилось комплексно и включало в себя антибактериальные препараты, ингаляции с антисептическими препаратами и гормонами, муколитики (по показаниям).

После проведённой терапии хирургическое лечение потребовалось 150 пациентам (впоследствии диагноз ХГЛ у них был подтверждён морфологически). Причём, было выявлено, что если признаки воспаления сохраняются более 14 дней дальнейшее терапевтическое лечение нецелесообразно, необходимо хирургическое лечение. При наличии изменённых участков слизистой оболочки гортани более проводилась предварительная биопсия с последующим морфологическим исследованием, под местной анестезией.

Все пациенты с ХГЛ были разделены на 2 группы.

I группу составили 83 пациента, прооперированные с помощью CO₂ лазера по авторской методике с использованием CO₂ лазера фирмы «Lumenis» (Израиль) с адаптером «Acuspot-712» или коблатора.

Во II группу (сравнения) вошли 67 пациентов, которым проводилась хирургическое лечение «холодным» инструментом.

Клинически ХГЛ проявляется охриплостью, нередко кашлем и чувством дискомфорта в горле. Длительность такого состояния не меньше месяца с периодическими обострениями с усилением охриплости, в той или иной степени.

Эндоскопически определялась гиперемия, утолщение слизистой оболочки, неравномерная отечность голосовых складок с участками разрастания эпителия, преимущественно в средней или задней ее трети. Кроме этого, у части пациентов, определялись бугристые образования на широком основании, белесоватого цвета, смыкание голосовых складок было неполным. При эндоскопическом исследовании проводилась биопсия слизистой оболочки в местах наиболее выраженных изменений. Эндоскопическая картина доброкачественных и злокачественных новообразований гортани, зачастую, практически, идентична. Определить границы здоровой ткани при белом свете невозможно, т.к. всегда будут оставаться «слепые» зоны. Использование световых фильтров не позволяет дифференцировать патологический процесс, но возможность чётко определить границы здоровой ткани.

Ниже – (рис.3, 4, 5, 6, 7, 8) приведён клинический пример диагностики истинного объёма новообразования при сравнении умеренно-дифференцированного рака гортани (больной С 59 лет) и ХГЛ (больной Л. 34 года) с использованием световых фильтров Storz Professional Image Enhancement System.



Рис.3 Больной С. 59г. Плоскоклеточный рак Эндоскопическая картина при белом свете.

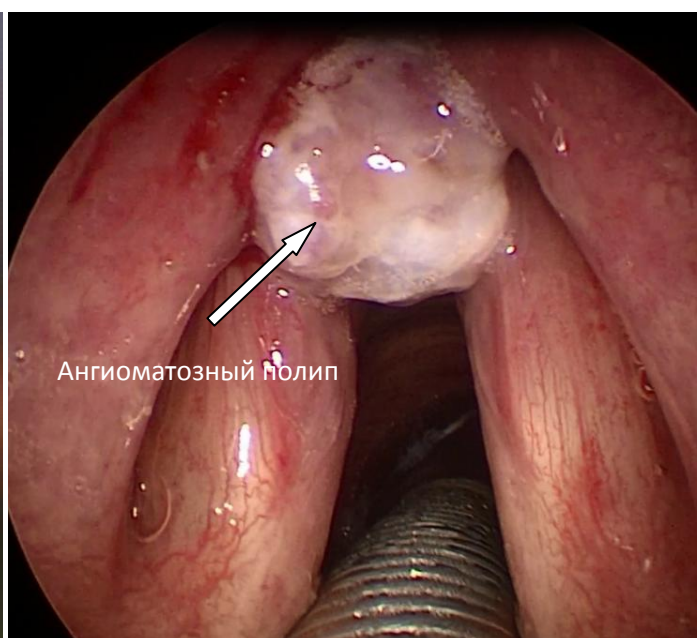


Рис.4 Эндоскопическая картина ХГЛ с ангиоматозным полипом и гиперплазией слизистой оболочки левой вестибулярной складки в белом свете.

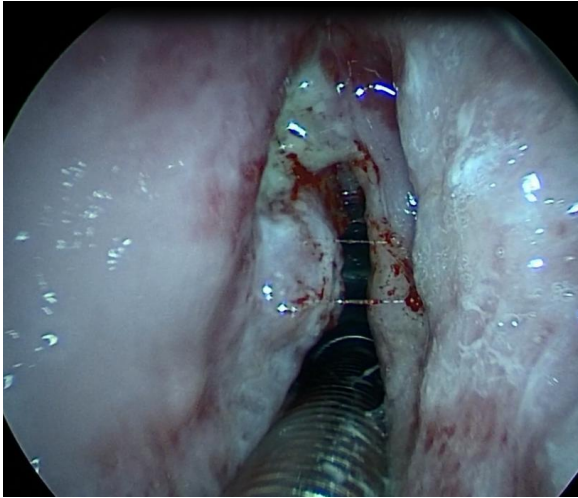


Рис. 5 Больной С. 59г. Плоскоклеточный рак Эндоскопическая картина при световом фильтре Storz Professional Image Enhancement System–Spectra A

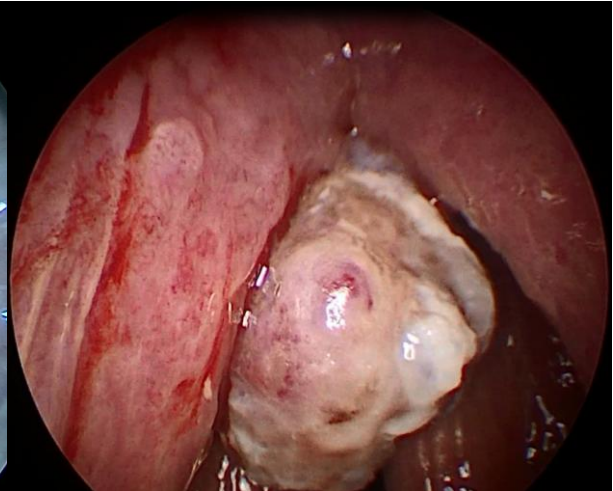


Рис. 6 Эндоскопическая картина ХГЛ с ангиоматозным полипом и гиперплазией слизистой оболочки левой вестибулярной складки при световом фильтре Storz Professional Image Enhancement System–Spectra A

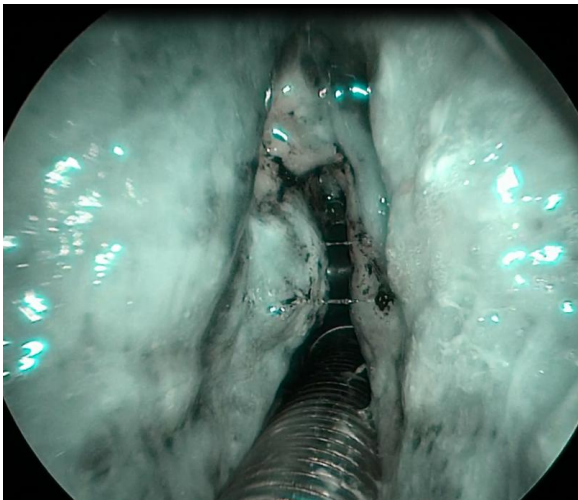


Рис. 7 Больной С. 59г. Плоскоклеточный рак Эндоскопическая картина при красном световом фильтре (Spectra B).

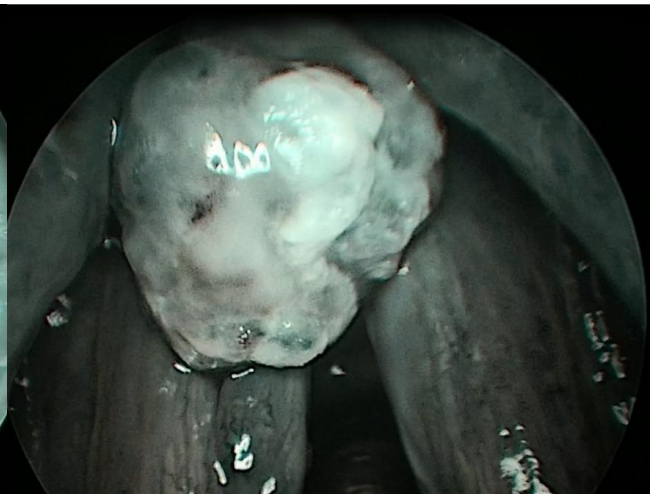


Рис.8 Эндоскопическая картина ХГЛ с ангиоматозным полипом и гиперплазией слизистой оболочки левой вестибулярной складки при красном световом фильтре (Spectra B).

Как видно на представленных рисунках, последовательное применение световых фильтров системы Storz Professional Image Enhancement System позволило выделить границу с неизменённой слизистой оболочкой гортани.

На рисунках №10,12,14,15,16 показана сравнительная характеристика интраоперационной контактной эндоскопии определённых участков гиперплазии слизистой оболочки гортани и морфологическая картина данного участка.

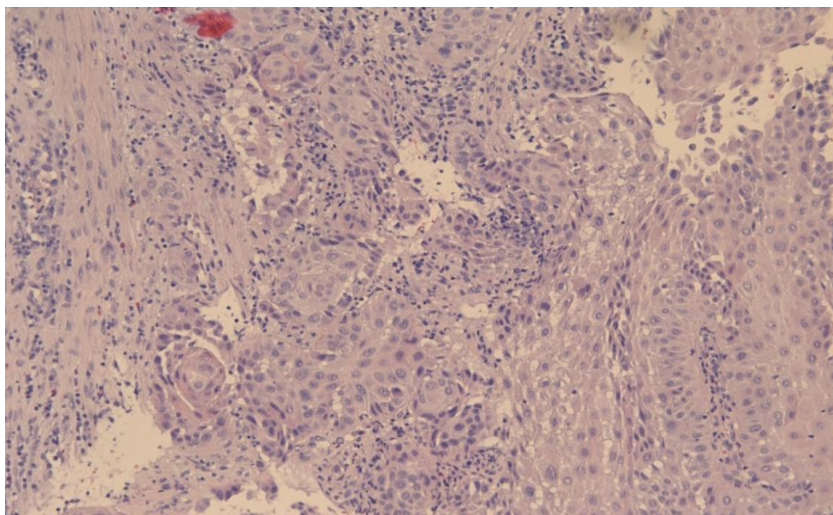


Рис.9 Больной С. 52г. Пласты эпителиальных комплексов многослойного плоского эпителия с нарушением гистоархитектоники, со слабой тенденцией к кератинизации, наличием ядерного полиморфизма, инвазивным ростом в подлежащие строму. Ув.: x200 Окраска гематоксилин эозин.

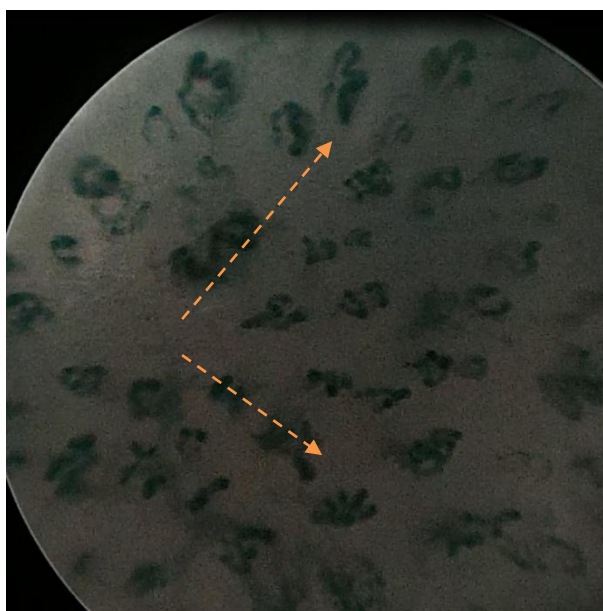


Рис.10 Больной Л. 34г. ХГЛ. Периферия гиперплазии при контактной эндоскопии. Дисплазия II степени

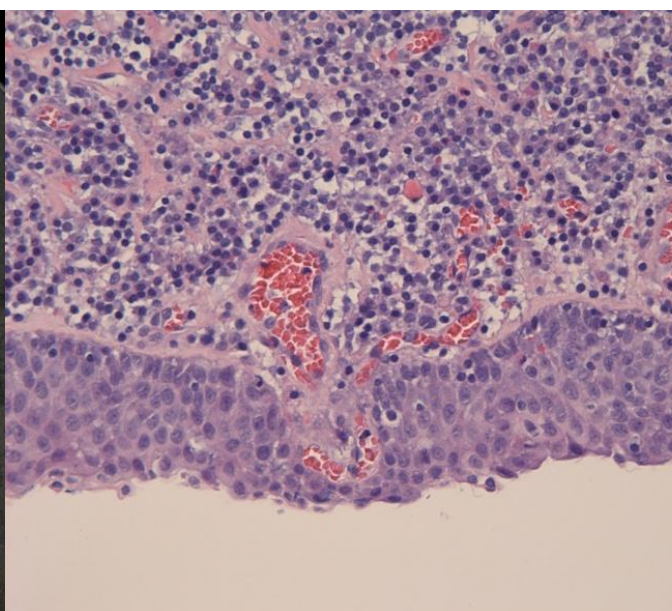


Рис. 11 Больной Л. 34г. ХГЛ. Периферия гиперплазии вестибулярной складки Ув.: x200 Окраска гематоксилин-эозин.

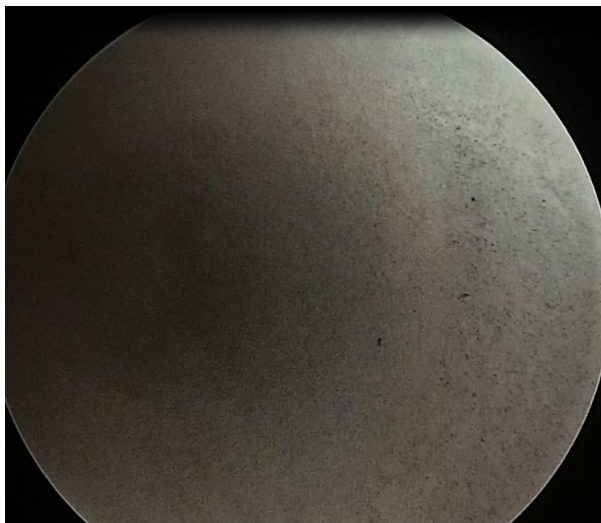


Рис. 12 Больной Л. 34г. ХГЛ. Центр гиперплазии при контактной эндоскопии

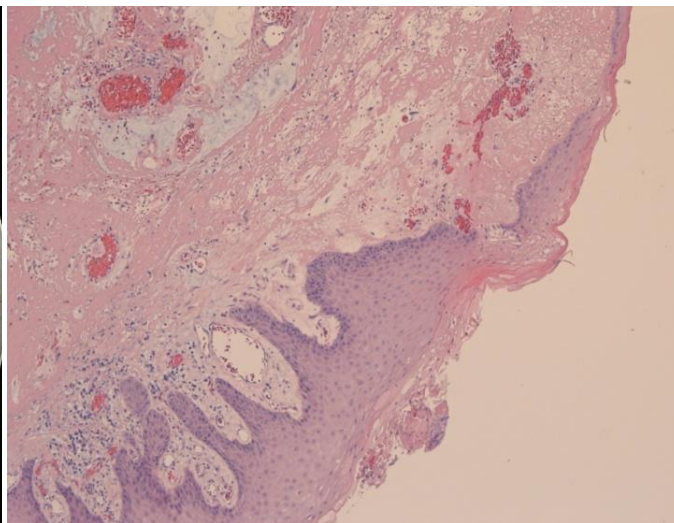


Рис. 13 Больной Л. 34г. ХГЛ. Центр гиперплазии Ув.: x200 Окраска гематоксилин-эозин.

Дисплазия II степени

Выявлены следующие особенности архитектоники слизистой оболочки гортани, позволяющие дифференцировать гиперпластический процесс: при контактной эндоскопии сосудистая сеть приобретает вид «сосудистых звёздочек», переплетающиеся петли, количество которых в поле зрения зависит от фиброзной метаплазии гортанного эпителия, как представлено на рис.10. Наличие «петель» и неравномерная плотность сосудистого рисунка позволяют достоверно предположить наличие дисплазии эпителия гортани на этапе обследования.

При злокачественном новообразовании, петли имеют чёткий рисунок (рис.15), разграничены между собой. Эпицентр новообразования (самая выпуклая его часть), независимо от этиологии не имеет чёткого сосудистого рисунка. В случае ХГЛ за счёт плотного слоя фиброза, при злокачественном новообразовании за счёт непосредственно, ткани опухоли.



Рис. 14 Дисплазия III степени при контактной эндоскопии (Storz Professional Image Enhancement System–Clara+Chroma)

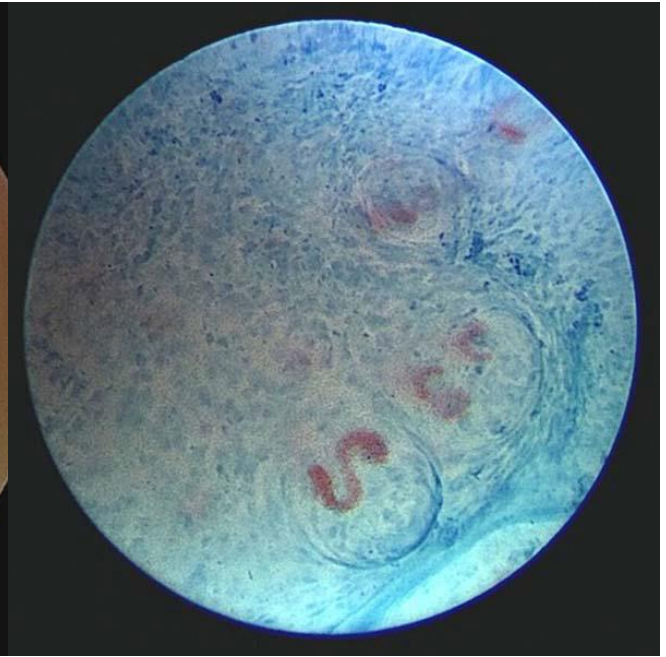


Рис. 15 Карцинома при контактной эндоскопии с окраской метиленовым синим 1% (Storz Professional Image Enhancement System–Clara+Chroma)

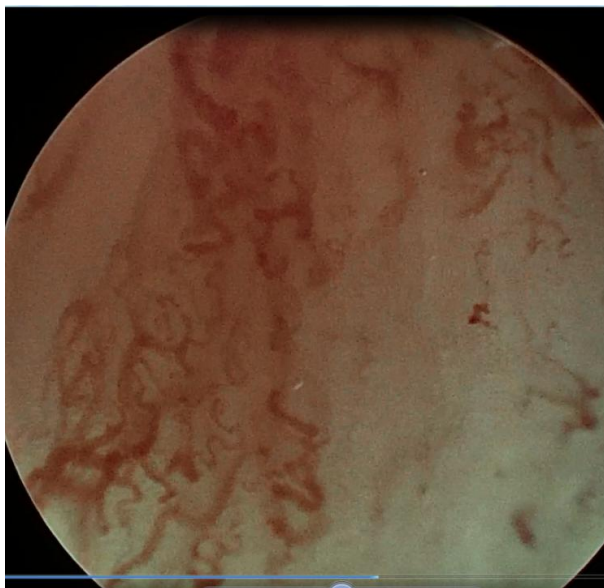


Рис.16 Больной П. 44г. ХГЛ. «извитой» сосудистый рисунок с участками дисплазии дисплазии I степени (Spectra A)

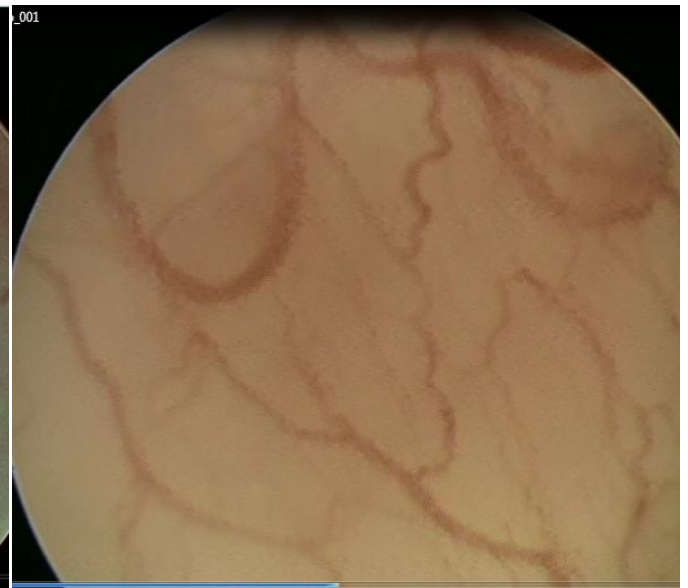


Рис.17 Больной П. 44г. ХГЛ. сосудистый рисунок при гиперплазии без участков дисплазии (Spectra A)

На рис. 16,17 приведены примеры сосудистой архитектоники при дисплазиях разной степени. Анализ полученных данных позволяет предположить наличие и степень дисплазии интраоперационно, что впоследствии подтверждается гистологически и определяет объем и тактику хирургического вмешательства.

В табл.4 представлены результаты интраоперационной дифференциальной диагностики дисплазий больных ХГЛ (n=80) и результаты гистологического исследования операционного материал.

Табл. 4 Результаты интраоперационной дифференциальной диагностики и исследования гистологического материала дисплазий больных с ХГЛ

Степень изменения сосудистой архитектоники	Интраоперационно (контактная эндоскопия)	Патоморфологически Степень дисплазии
	Кол-во / абс.	Кол-во / абс.
I	43 (50%)	52 (65%)
II	20 (25%)	17 (21,25%)
III	12 (15%)	9 (11,25%)
IV (Pак in situ)	5 (6,25%)	2 (2,5%)

Из приведённой таблицы видно, что интраоперационно преобладала гипердиагностика, что допустимо и свидетельствует о возможности применения разработанной методики в клинике.

Интраоперационная визуализация объемности патологических изменений, включающая глубину, сосудистый рисунок, «слепые» участки позволило выделить характерные изменения, что, в последствии в 65% совпали со степенью дисплазии, определенной гистологически.

Для лечения ХГЛ с явлениями дискератоза нами был разработан способ хирургического лечения с применением CO₂ лазера, заключающийся в иссечении пораженного участка с минимальной травмой окружающей слизистой оболочки гортани. Дискератозы гортани представляют собой процессы, основу которых составляет усиленная пролиферация многослойного плоского эпителия.

Дискератозы – понятие собирательное, включающее несколько клинических форм: собственно дискератоз, пахидермия, лейкоплакия, кератоз, гиперкератоз, лейкокератоз. С морфологической точки зрения эти понятия являются синонимами.

Под опорной микроларингоскопией визуализируется голосовая складка. С помощью световых фильтров CLARA CHROM и СРЕКТР В определялись границы патологического процесса.

Отступив на 1-2 мм. от патологического очага, по здоровой ткани производится разрез CO₂ лазером фирмы «Lumenis» с адаптером «Acuspot-712», мощностью 3-3,5 Вт.

Гортанными микрощипчиками оттягивается участок поражённой слизистой оболочки и отсекается в суперимпульсном режиме (рис.18).

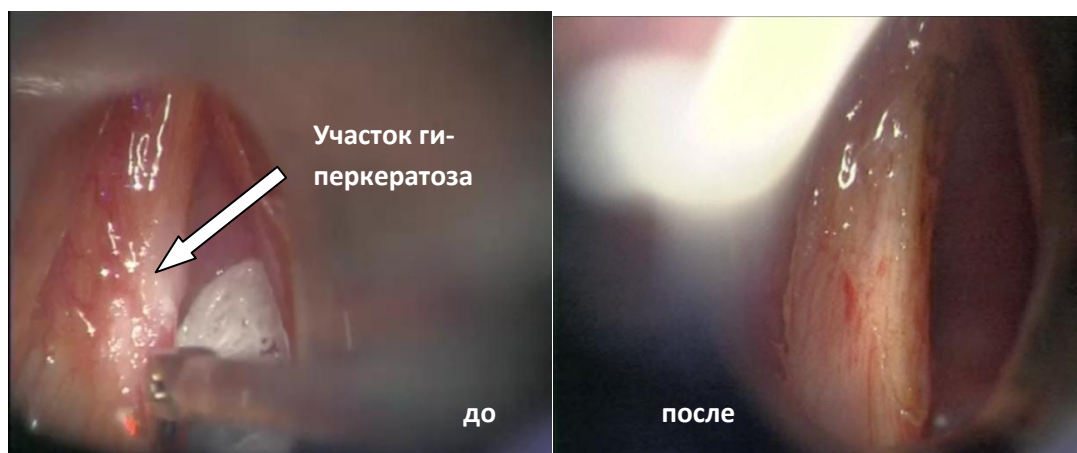


Рис.18 Иссечение участка гиперкератоза CO2 лазером (ларингоскопическая картина до и после операции)

Различные модификации разработанного нами способа мы применяли для лечения и других видов гиперпластических процессов слизистой оболочки гортани, в первую очередь очаговой пахедермии, сопровождающуюся акантозом или склерозом субэпителиальной ткани и лимфоидной инфильтрацией.

Операция хордэктомии I типа при дискератозах дисплазией I и II степени с применением CO2 лазера

Для хирургического лечения диффузных пахидермий или лейкоплакии, с вовлечением всей голосовой складки (рис. 19,20) мы модифицировали метод подслизистой хордэктомии I типа с применением CO2 лазера.

Световой курсор лазера наводится на участок с измененной слизистой. Отступив около 1 мм. от очага поражения подаётся лазерный луч мощностью 3,5 – 4 Вт. Глубина проникновения лазерного излучения при такой мощности составляет не более 0,2 мм. Под контролем зрения делается разрез путём последовательного импульсного воздействия на эпителиальный слой вдоль всей голосовой складки (рис.21). Манипуляция последовательно повторяется до появления на разрезе, непосредственно самой связки, имеющей белесоватый цвет, подвижной.

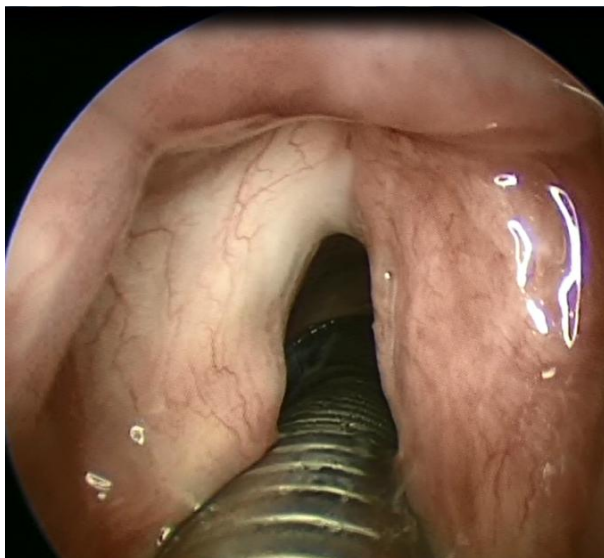


Рис.19 ХГЛ. Поражение правой голосовой складки.



Рис. 20 Вид расширенных сосудов при ХГЛ (контактная эндоскопия)



Рис.21 Хордэктомия I типа (удаление поражённого эпителия слизистой оболочки голосовой складки)

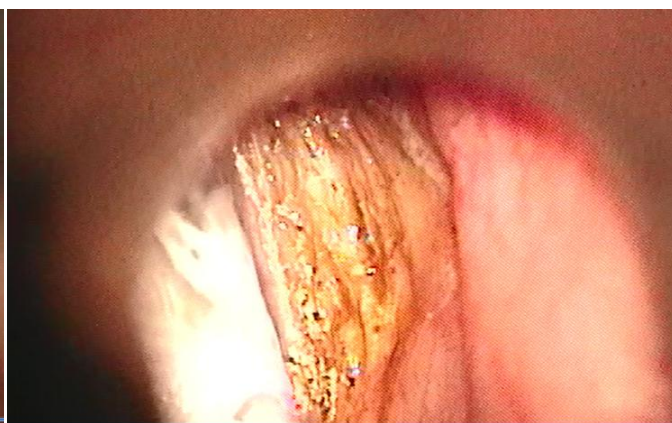


Рис.22 Вид «обнажённой» голосовой связки на разрезе после подслизистой хордэктомии I типа с помощью CO2 лазера

Эпителий иссекается и направляется на гистологическое исследование (рис.22).

Хордэктомия II типа при дискератозах с дисплазией III степени и cancer in situ с применением CO2 лазера

При хроническом гипертрофическом ларингите с дисплазией III степени проводили модифицированную хордэктомию II типа с применением CO2 лазера.

Под опорной микроларингоскопией визуализируется голосовая складка. Световой курсор лазера наводится на участок с наиболее выраженной измененной слизистой, подаётся лазерный луч мощностью 3,5 – 4 Вт, отступив около 2 мм. от очага поражения. Глубина проникновения лазерного излучения при такой мощности составляет не более 0,2 мм. Под контролем зрения делается разрез эпителиального слоя вдоль всей голосовой

складки. Манипуляция последовательно повторяется до появления на разрезе, непосредственно самой связки, которая, также поступательно, иссекается до появления мышечного слоя (рис.23).

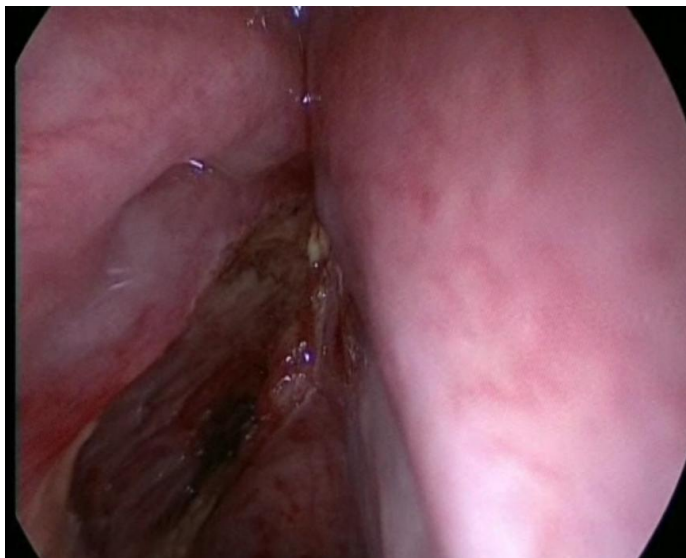


Рис.23 Хордэктомия II типа с применением CO₂- лазера

Эпителий голосовой складки и, непосредственно голосовая связка иссекаются и направляются на гистологическое исследование. Иммуногистохимические исследования операционного и биопсийного материала при хроническом гиперпластическом ларингите (не поняла фразы – почитайте и исправьте) Иммуногистохимические исследования состава воспалительного инфильтрата при ХГЛ показали наличие в нём основных клеток адаптивного и врождённого иммунитета, за исключением CD4+лимфоцитов. Результаты подсчёта DAB-позитивных клеток воспалительного инфильтрата представлены в табл.5.

Таблица 5. CD-позитивные клетки в слизистой оболочке гортани при ХГЛ и при раке гортани, иммуногистохимические данные, Ме (25;75процентиля).

CD-маркёры	Исследуемые показатели		
	Ткань слизистой оболочки при ХГЛ (n=9)	Рак гортани (n=7)	Контроль (n=4)
CD 3+	20 (10;25)	4 (2,5;15,5)	5-20
CD 4+	0	0	2-15
CD 8+	10 (9;17)	2,5 (0,7;8,2)	5-14
CD 20+	8 (3;10)	20 (10;30)	5-20
CD 56+	1-3	0	0-7
CD 68+	4,5 (4;5,7)	9 (3;22,5)	0-3

Примечание: CD+ лимфоциты представлены в виде абсолютного количества DAB-позитивных клеток в п/з при ув.400 в контроле представлен диапазон количества DAB-позитивных клеток в п/з при ув.400, 0 – отсутствие DAB-позитивных клеток.

Как видно из данных таблицы, наибольшей плотностью отличалась общая популяция Т-лимфоцитов (CD3+клетки), а также Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+клетки). Количество В-лимфоцитов (CD20+клетки) и макрофагов (CD68+клетки) было незначительным, также определялись единичные естественные киллеры (CD56+клетки). Отметим, что все исследованные клетки иммунной системы являются активными участниками противоопухолевого иммунитета, а их активированные формы – источником регуляторных и эффекторных растворимых факторов АГ-специфического противоопухолевого иммунного ответа *in situ*. В этой же таблице представлены результаты ИГХ-исследований группы больных раком гортани, взятой в качестве группы сравнения. Видно, что уровень основных клеток адаптивного иммунитета у этих больных был ниже по сравнению с ХГЛ, за исключением CD20+ и CD68+ клеток. Однако достоверных различий зарегистрировано не было.

Исследования экспрессии TLR рецепторов на клетках воспалительного инфильтрата и эпителии слизистой оболочки гортани при ХГЛ показали позитивную иммуногистохимическую реакцию эпителия на TLR5, TLR7 и TLR8 рецепторы. Кроме этого тестировались единичные TLR4+ и TLR9+ макрофагоподобные клетки. В этой связи вполне обосновано заключение об активном участии врождённого иммунитета в процессах гиперплазии/дисплазии эпителия гортани при ХГЛ.

Важно было изучить экспрессию цитокератинов *in situ*, поскольку известно значение этого семейства белков как маркёров степени дисплазии слизистой оболочки гортани. Кроме этого, весьма интересно было оценить корреляцию экспрессии цитокератинов *in situ* с уровнем онкомаркёра Cyfra21-1 в сыворотке крови больных ХГЛ (гл.3.4). Результаты иммуногистохимических исследований экспрессии цитокератинов *in situ* свидетельствуют о том, что слабо позитивная реакция эпителия слизистой оболочки определялась по отношению к цитокератину 19 (Cyfra21-1) и кератину 16. Экспрессия кератина 6 практически отсутствовала. Примечательно, что уровень сывороточного Cyfra21-1 у обследованных больных ХГЛ определял тенденцию к снижению этого показателя по сравнению с контрольной группой (табл.19).

Таким образом, патоморфологические изменения при ХГЛ, отражающие ту или иную степень гиперплазии/дисплазии слизистой оболочки гортани дополняются иммуногистохимическими данными об активном участии адаптивного и врождённого иммунитета в патогенезе изменения слизистой. На этом фоне определяется экспрессия цитокератинов 19 и 16 *in situ*. Сравнительный анализ этих результатов с уровнем сывороточ-

ного онкомаркёра Cyfra21-1 является важным этапом при разработке критериев тяжести течения и прогноза ХГЛ.

Результаты хирургического лечения больных ХГЛ и их обсуждение

Ниже приведён анализ динамики жалоб, объективной картины по данным видеоларингостробоскопии и функционального состояния слизистой оболочки гортани по данным субъективной оценки, с помощью опросника VHI и шкалы Hultcrantz, а также объективных показателей акустического анализа голоса и аэродинамического состояния.

Анализ динамики клинического и функционального состояния гортани у больных ХГЛ в течение визитов Т0-Т4 представлены на рис. 24.

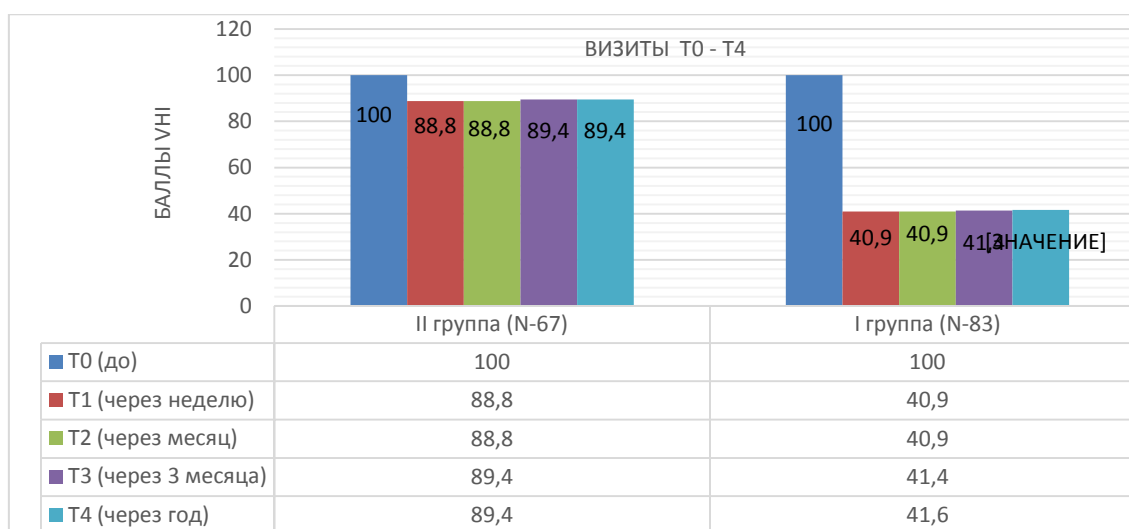


Рисунок 24. Динамика жалоб больных ХГЛ в течение визитов Т0-Т4 (в баллах)

Проанализирована 341 анкета VHI, из них 31 - у здоровых лиц, у здоровых мужчин VHI в среднем составил $8,19 \pm 7,6$ баллов, у здоровых женщин – $10,1 \pm 5,9$ баллов, различия недостоверны ($p=0,3$). В результате были определены средние значения параметра для здоровых взрослых. Максимальное значение VHI в норме составило 27 баллов, минимальное равнялось нулю, средний показатель – $9,5 \pm 6,6$ баллов.

Статистически значимая положительная динамика GRBAS наблюдалась в обеих группах. Однако в I группе показатель уменьшился с $4,8 \pm 3,3$ до $1,0 \pm 0,5$ баллов, а в группе II – с $4,5 \pm 2,9$ до $2,1 \pm 1,0$ баллов. Различия между визитами Т1 и Т4 достоверны, $p < 0,05$.

Анализ качества жизни у больных с ХГЛ

При оценке качества жизни больных с ХГЛ при анкетировании получены данные, представленные в табл. 6

Таблица 6. VHI у пациентов с ХГЛ при первичном осмотре (визит T0) в баллах

VHI и его параметры	I ГРУППА	II ГРУППА	T-тест (p)
VHI	66,9±22,6	67,9±20,2	0,819899
F (functional)	24,7±7,9	24,4±7,5	0,855526
E (emotional)	12,5±9,0	12,6±7,8	0,936268
P (physical)	29,9±7,9	30,9±7,5	0,553379

У пациентов I группы VHI варьировал в пределах от 39 до 96 баллов и в среднем составил 66,9±22,6 баллов. В группе II параметр находился в пределах от 28 до 102 баллов, его среднее значение составило 67,9±20,2 баллов. Таким образом, во время визита T0 показатель качества жизни не имел достоверных различий в исследуемых подгруппах ($p>0,05$).

Субъективная оценка симптоматики болезни у пациентов I группы составила 3,2±0,3 баллов, в II группе – 3,0±1,1 баллов, различия не достоверны ($p=0,3$).

Табл.7 VHI у пациентов с ХГЛ при осмотре через 1 неделю после хирургического лечения (визит T1), в баллах

VHI и его параметры	I ГРУППА	II ГРУППА	T-тест (p)
VHI	10,9±7,9	28,3±19,2	0,000197
F (functional)	2,4±2,0	11,9±8,6	0,000106
E (emotional)	3,0±2,6	6,5±4,3	0,000652
P (physical)	5,5±3,3	9,9±6,3	0,001585

Данные табл.7 показывают, что между группами имелись существенные достоверные различия, свидетельствующие о лучшем качестве жизни у пациентов I группы. В этой группе у 28% больных VHI во время визита T1 соответствовал норме. В группе II таких больных было только 12,5%. В целом в обеих группах отмечена значительная динамика всех параметров VHI. Различия по сравнению с данными визита T0 достоверны, $p<0,05$. Однако у пациентов II группы VHI в два раза превышал таковой в группе I ($p<0,05$).

Субъективная оценка симптоматики болезни у пациентов I группы составила 1,0±0,3 баллов, в группе II – 2,7±1,1 баллов, различия достоверны ($p=0,001211$).

Табл.8 VHI у пациентов с ХГЛ через 1 месяц после лечения (визит T2), в баллах

VHI и его параметры	I ГРУППА	II ГРУППА	T-тест (p)
VHI	6,2±4,1	21,6±17,3	0,002563
F (functional)	1,8±2,2	6,8±5,8	0,004985
E (emotional)	2,3±2,0	6,5±5,7	0,011016
P (physical)	2,1±1,2	8,3±6,9	0,002497

Как видно из табл. 8, между группами имелись существенные достоверные различия, свидетельствующие о лучшем качестве жизни у пациентов I группы. В этой группе у 77,7% больных VHI соответствовал норме. Во II группе больных оценка качества жизни соответствовала норме в 57,1%, $p < 0,05$. Что составило разницу 20,6% в пользу применения современных технологий. В I группе различия по сравнению с данными визита через месяц после лечения по всем параметрам VHI достоверны, $p < 0,05$. Однако у пациентов II группы существенная динамика зафиксирована только в отношении показателя «Р» и «Е», а также параметра общей оценки качества жизни – VHI ($p < 0,05$). Параметр «F» не имел достоверных различий между визитами T0 и T2 ($p > 0,05$). Сравнительная характеристика качества жизни по VHI в динамике представлена на рис.25

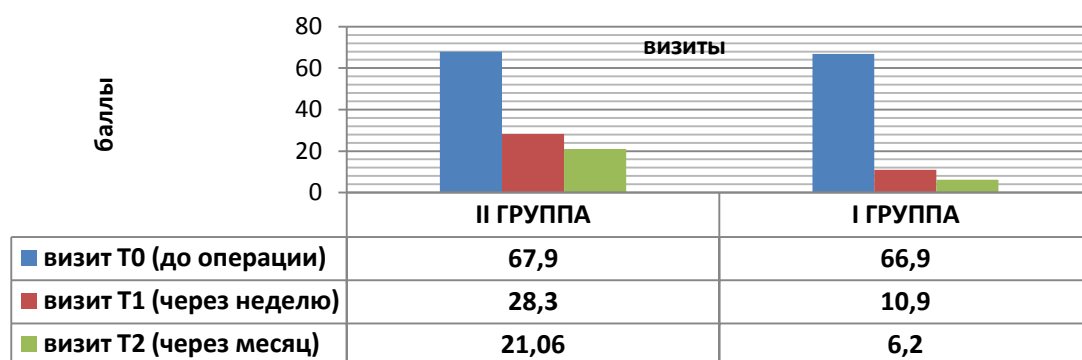


Рис. 25 Динамика оценки качества жизни - VHI до (T0), через неделю (T1) и месяц (T2) после хирургического лечения ХГЛ

Как видно из рисунка, у пациентов первой группы, оперированных с помощью CO2 лазера восстановление качества жизни произошло ранее и в более полном объеме по сравнению с больными, оперированными холодным инструментом.

Субъективная оценка симптоматики болезни у пациентов I группы составила $0,7 \pm 0,3$ баллов, в группе II – $1,7 \pm 1,1$ баллов, различия достоверны ($p = 0,001211$).

Анализ данных видеоларингостробоскопии больных с ХГЛ

Неполное смыкание голосовой щели зафиксировали у 62 пациентов (74,6%) I группы и 52 пациентов (77,6%) II группы. Амплитуда колебаний голосовых складок была снижена у 83 пациентов (100%) I группы и 67 пациентов (100%) II группы. «Слизистая волна» в задней трети голосовых складок отсутствовала или была снижена у всех пациентов I и II групп. После проведенного лечения амплитуда колебаний голосовых складок и «слизистая волна» в полном объеме восстановилась у 80 больных (96,3%) первой группы через месяц после лечения. У больных II группы в 25 случаях (30,1%) сохранялось снижение этих показателей на протяжении года.

Результаты аэродинамического анализа

Для женщин средние значения КФ в I и II группах составляли 250,6 +/- 19,5 мл/с и 255,8 +/- 13,3 мл/с соответственно. Для мужчин средние значения КФ в 1 и 2 группах составляли 233,9 +/- 13,3 мл/с и 229,1 +/- 13,6 мл/с. Различия в средних значениях признака были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Динамика результатов компьютерного акустического анализа голоса у больных ХГЛ

Показатели речевого профиля в I и II группах во время визита Т0 нет достоверных различий (табл.8). Табл.8 Результаты исследования речевого профиля (Т0)

Параметры речевого профиля	I группа	II группа	Т-тест (р)	Средние значения для обеих под-групп
	в дБ			
Громкий голос	72,1±4,7	74,6±4,1	0,617864	63,3±4,4
Тихий голос	67,3±3,4	67,4±3,2	0,938256	67,5±3,5
РК	68,3±4,1	69,6±3,5	0,741210	69,4±3,8
СОРП	6,7±2,3	7,2±3,3	0,464431	6,9±2,8

Среднее значение «дрожания» голоса в I группе составляло 0,41 +/- 0,38 при норме менее 0,5. Среднее значение «дрожания» голоса во II группе составляло 1,11 +/- 0,33. На основании полученных акустических характеристик голоса, всем пациентам автоматически выполнялся расчёт индекса тяжести дисфонии (ИТД). Он сочетает в себе максимальную основную частоту (F0) (Гц), минимальную интенсивность фонации, МВФ и величину «дрожания» голоса. У всех пациентов ХГЛ (n=224) ИТД был менее 4, что является отклонением от нормы. Легкая степень дисфонии выявлена в 69,7% случаев (n=80). Умеренная дисфония выявлена у 12 пациентов (14,45%).

Табл.9 Результаты исследования речевого профиля (Т1)

Параметры речевого профиля	I группа	II группа	Т-тест (p)
	в дБ		
Громкий голос	76,1±4,9	75,6±4,1	0,617864
Тихий голос	69,3±3,4	68,4±3,2	0,938256
РК	70,3±4,1	69,9±3,5	0,741210
СОРП	7,3±2,1	7,2±3,6	0,464431

* $p < 0,005$

Из таблицы № 8 видно, что показатели речевого профиля в I группе превышают значения во второй группе. Значение ИТД ниже нормы в обеих группах, но в I группе этот показатель выше. К визиту Т3 у больных I группы показатель ИТД составил $4 \pm 0,4$, что можно расценивать, как нормальный. У пациентов II группы ИТД снижен незначительно и составил $3,6 \pm 1,4$ рис.25

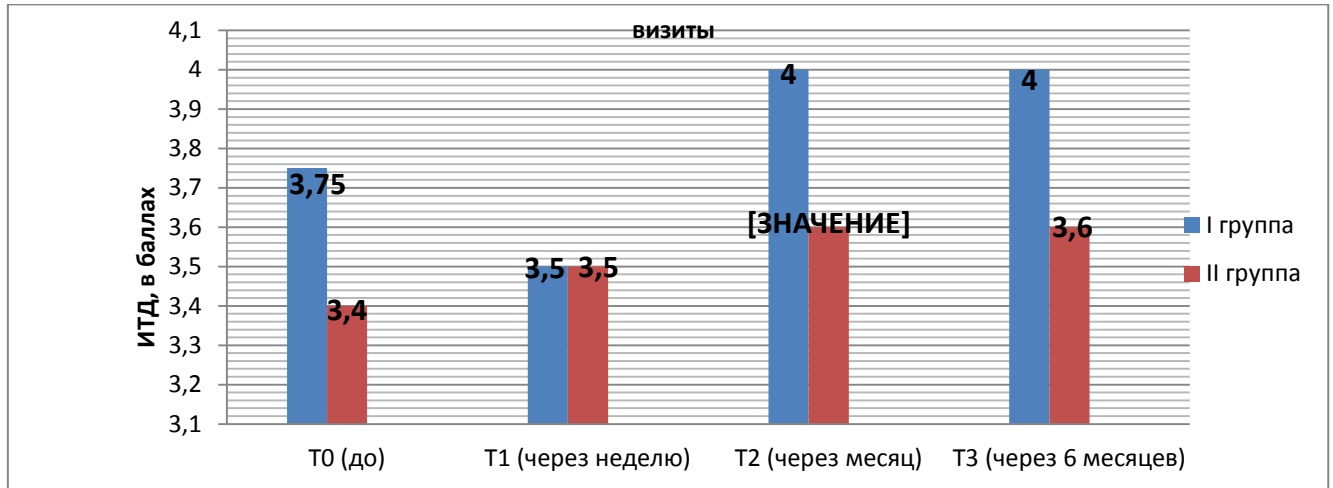


Рис.25 Сравнительная характеристика ИТД в обеих группах во время визитов T0, T2, T3, T4

Как видно из рисунка 25 после хирургического вмешательства ИТД повысился в обеих группах, в I группе был значительно выше ($p < 0,005$) за весь период наблюдения.

Динамика субъективной оценки голоса пациентами хроническим гиперпластическим ларингитом.

По шкале Hultcrantz более выраженная положительная динамика симптомов болезни также отмечалась в группе I.

Так, во время визита T1 субъективная оценка голоса у пациентов этой группы составила $8,2 \pm 4,0$ баллов, в группе II – $8,8 \pm 3,1$ баллов, различия не достоверны ($p < 0,005$). Во время визита T2 больные I группы оценили свой субъективный статус на $6,5 \pm 3,6$ баллов, пациенты II группы – на $8,8 \pm 3,3$ баллов, различия достоверны ($p = 0,002368$). Во время визита T3 показатель в I группе составил $5,3 \pm 3,7$ баллов, в группе II – $7,0 \pm 3,1$ баллов, различия достоверны ($p = 0,019494$). Во время визита T4 показатель в I группе был равен $4,4 \pm 3,6$ баллов, во II группе – $6,1 \pm 3,2$ баллов, различия достоверны ($p = 0,028386$).

На основании полученных данных, с учётом статистически достоверных различий, анализа распределений концентрационных диапазонов онкомаркёров, пика продукции клеточных стресс-белков, наличия и/или отсутствия достоверных корреляционных взаимосвязей, информативности показателей и операционных характеристик использо-

ванных методик, нами разработана блок-схема, состоящая из трёх основных этапов ведения больных ПЗГ (амбулаторного, стационарного и диспансерного).

I этап - амбулаторный, включает сбор анамнеза, жалоб, анкетирование, непрямая ларингоскопия фиброларингоскопия. По показаниям произведено эндоскопическое исследование с использованием SPIES системы, акустический анализ голоса. Длительность консервативного лечения составляет 14 дней и включает в себя ингаляционную, противовоспалительную терапию с соблюдением голосового режима. По показаниям физиотерапевтическое лечение. При отсутствии эффекта и сохранении воспалительных явлений гистологическое обследование. Больным с дискератозом показано стационарное лечение.

II блок – стационарный- проводится обследование под ИВЛ с использованием SPIES системы и контактной эндоскопии для оценки распространения патологического процесса и контроля за качеством выполненной операции. С учетом данных биопсии проводится хирургическое лечение. Выполняется хордэктомия 1го или 2го типа. Хордэктомия 1 типа выполняется при дискератозах (гипер-, паракероз, лейкоплакия, эритроплакия) без дисплазии или при дисплазии 1-го или 2-го типа, а при дисплазии 3 степени выполняется хордэктомия 2-го типа.

III блок – диспансерный этап. Осуществляется динамическое наблюдение за пациентами с учётом предракового заболевания. Проводится эндоскопический контроль через месяц, на третий, шестой месяцы и через год. Голосовая реабилитация проводится с участием фониатра и фонопеда.

Таким образом, представленная блок-схема ведения больных предраковыми заболеваниями гортани позволяет с достаточной степенью вероятности определить возможность прогрессирования патологического процесса и предотвратить его рецидив. Разумеется, на полное решение проблемы представленная блок-схема не претендует, но получить и реализовать конкретные практические рекомендации практикующий врач имеет возможность.



Выводы

1. Изучение клинико-морфологических особенностей слизистой оболочки голосовой складки при хроническом гиперпластическом ларингите выявили структурно-функциональные дезорганизации эпителия в виде хронического воспаления, кератоза и дистрофий. Появление очагов дисплазии эпителия следует расценить как «фон» с высоким потенциалом малигнизации. С учетом того, что при хроническом гипертрофическом ларингите с дисплазиями эпителия отсутствуют характерные клинические проявления, при отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения в течении двух недель, рекомендовано взять биопсию, по результатам которой определить тактику дальнейшего лечения и наблюдения.
2. Использование системы улучшения изображения SPIES (KARL STORZ) вместе с контактной эндоскопией позволяет оценить сосудистую архитектуру и границы измененного эпителия. При сравнении данных эндоскопического исследования с гистологическим заключением, в более чем 65% случаев можно достоверно предположить наличие дисплазии, что способствует оптимизации объема хирургического вмешательства при предраковых заболеваниях гортани.
3. Изучена патоморфология операционного и биопсийного материала больных с предраковыми заболеваниями гортани и доказано, что воспаление при предраковых заболеваниях гортани сопровождается наличием в лимфогистиоцитарном инфильтрате основных клеток адаптивного и врожденного иммунитета – CD3+, CD8+, CD20+, CD56+, CD68+клеток и экспрессией на эпителиоцитах TLR5, TLR7 и TLR8 рецепторов, а также цитокератинов 6, 11, 16 и 19 различной степени выраженности.
4. В качестве рабочей гипотезы представлена новая научная идея, состоящая в том, что раковая трансформация эпителиоцитов гортани связана с индукцией клеточного стресса, сопровождающегося избыточным выбросом в системную циркуляцию БТШ, наиболее информативные диапазоны которых связаны с онкомаркерами - РЭА, и CYFRA 21-1.
5. Разработанные новые органосохраняющие способы хирургического лечения предраковых заболеваний гортани повысили эффективность лечения хронического гиперпластического ларингита на 30,1%, при этом, использование CO2 лазера позволило повысить функциональный результат на 20,6%, по субъективной оценке пациента и врача. Полное восстановление функций гортани произошло в абсолютном большинстве случаев (96,7%) у больных с хроническим гиперпластическим ларингитом I группы, против 30,1 % пациентов II группы (разница составила 66,6%)

6. Разработанная блок-схема ведения больных с предраковыми заболеваниями гортани повышает клиническую эффективность лечения больных с предраковых заболеваний гортани.

Практические рекомендации

1. Неинвазивные методы диагностики предраковых заболеваний гортани с использованием комбинаторных возможностей современных оптических систем (SPIES) позволяют улучшить качество диагностики и лечения данной категории пациентов за счет оптимальной визуализации зоны поражения. На амбулаторном этапе больным с хроническим гипертрофическим ларингитом рекомендована консервативная терапия (соблюдение голосового режима, ингаляционная противовоспалительная терапия, по показаниям антибиотикотерапия) в течение 14 дней. При сохранении воспалительных явлений, стационарно, под ТВА и искусственной вентиляцией легких, проводится обследование под прямой микроларингоскопией с использованием системы улучшения изображения (платформы) SPIES (KARL STORZ GmbH & Co - the aid of image-enhanced endoscopy (IEE) одномоментно с контактной эндоскопией, что позволяет оценить сосудистую архитектуру слизистой оболочки голосовой складки, границы измененного эпителия, провести прицельную биопсию пораженного участка.
2. Эндоларингеальные хирургические вмешательства с использованием CO₂ лазера являются оптимальным способом лечения при предраковых заболеваниях гортани. Хирургическое лечение дисплазий без дисплазии и с дисплазиями различной степени, при которых иссекается только измененная слизистая оболочка голосовой складки, не травмирует окружающие ткани и позволяет полностью восстановить голосовую функцию. Объем вмешательства определяется степенью дисплазии – при отсутствии дисплазии и дисплазией 1-2 степени выполняется хордэктомия по первому типу, а при дисплазии 3 степени и cancer in situ выполняется хордэктомия по второму типу.
3. Разработанная блок-схема обследования, лечения и послеоперационного наблюдения больных предраковыми заболеваниями гортани позволяет оптимизировать процесс лечения как на амбулаторном, так и стационарном этапах, а также осуществлять динамическое наблюдение с целью профилактики онкопролиферации предраковых заболеваний гортани.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Наш опыт хирургического лечения рака гортани / Н. А. Дайхес, Х. Ш. Давудов, С. М. Куйян [и др.] // Акт. вопр. клинич. мед. : сб. науч. тр. - М., 2004. - С. 154 - 155.
2. Фиброволоконная оптика в диагностике опухолей гортани / Н. А. Дайхес, Х. Ш. Давудов, С. М. Куйян [и др.] // Акт. вопр. клинич. медицины : сб. науч. тр. - М., 2004. - С. 158 - 159.
3. Функциональное состояние голосового аппарата у больных кистозными поражениями гортани / А. Г. Пилипенко, Г. Б. Элькун, И. И. Нажмудинов, К. В. Акопян // Акт. вопр. клинич. медицины : сб. науч. тр. - М., 2004. - С. 179 - 180.
4. Функциональное состояние голосового аппарата у больных кистозными и доброкачественными поражениями гортани / Н. А. Дайхес, К. В. Акопян, Г. Б. Элькун [и др.] // Современные аспекты и перспективы развития оториноларингологии: материалы юбилейной Всероссийской научно - практической конференции с международным участием (Москва, 29 - 30 сентября 2005 г.). - М., 2005. - С. 49.
5. К вопросу о подборе иммунологических препаратов при лечении больных папилломой гортани / И. И. Матёла, А. А. Темнов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Материалы II науч.-практ. конф. оториноларингологов Южного федерального округа (28 - 29 сент. 2006 г.) : сб. науч. ст. - Майкоп, 2006. - С. 115 - 116.
6. Повышение эффективности иммунокоррекции методом индивидуального подбора иммунологических препаратов у больных папилломой гортани / В. Ф. Антонив, И. И. Матёла, А. А. Темнов, И. И. Нажмудинов // Мат-лы XVII съезда оториноларингологов России : тез. (г. Н. Новгород, 7 - 9 июня 2006 г.). - СПб., 2006. - С. 365.
7. Применение иммуномодуляторов у больных раком гортани и носа / И. И. Матёла, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. "Патология уха и верхних дыхательных путей" (Тошкент-Бухоро, 18-19 мая 2007 г.). - Ташкент, 2007. - С. 95 - 97.
8. Иммуногистохимические особенности малигнизировавшихся папиллом гортани у взрослых / И. И. Матёла, И. И. Бабиченко, К. А. Рогов [и др.] // Рос. оториноларингология : II Пленум Правления Рос. о-ва оториноларингологов; Совещание гл. оториноларингологов регионов России "100 лет Рос. оториноларингологии: достижения и перспективы" (23 - 24 апр. 2008 г., г. Санкт-Петербург). - 2008. - Приложение № 3. - С. 410 - 423: ил.
9. **Метод хемилюминесценции в индивидуальном подборе иммунокорректоров у больных папилломатозом гортани / Х. Ш. Давудов, И. И. Матёла, А. А. Темнов [и др.] // Рос. оториноларингология. - 2008. - № 6 (37). - С. 26 - 30.**

10. Наш опыт лечения хондросарком гортани / Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмуудинов, К. В. Акопян [и др.] // Рос. оториноларингология : II Пленум Правления Рос. о-ва оториноларингологов; Собрание гл. оториноларингологов регионов России "100 лет Рос. оториноларингологии: достижения и перспективы" (23 - 24 апр. 2008 г., г. Санкт-Петербург). - 2008. - Приложение № 3. - С. 392 - 395.
11. Осложнения, возникающие при эндоларингеальной хирургии с использованием CO₂ лазера / Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмуудинов, К. В. Акопян [и др.] // Вестн. оториноларингологии. - 2008. - № 5. Приложение. - С. 266 - 267.
12. Эволюционные изменения в лечении ларингеального рака / Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмуудинов, К. В. Акопян [и др.] // Вестн. оториноларингологии. - 2008. - № 5. Приложение. - С. 299 - 300.
13. Эндоларингеальная резекция опухолей гортани T1 при помощи CO₂-лазера / Х. Ш. Давудов, К. В. Акопян, И. И. Нажмуудинов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т. 20, № 2 (прил.1). - С. 73.
14. Осложнения, возникающие при эндоларингеальной хирургии с использованием CO₂ лазера / Н. А. Дайхес, Х. Ш. Давудов, В. М. Свистушкин [и др.] // III науч.-практ. конф. оториноларингологов Центральн. округа Рос. Федерации "Актуальное в оториноларингологии" : материалы конференции. - М., 2009. - С. 15 - 17.
15. Современная тактика и методы ранней диагностики рака гортани / Сост. Х. Ш. Давудов, Г. Б. Элькун, И. И. Нажмуудинов [и др.]; ФГУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России». - М., 2009. - 21 с.
16. Удаление доброкачественных новообразований при помощи CO₂ лазера / Х. Ш. Давудов, К. В. Акопян, И. И. Нажмуудинов, Ю. Б. Сулейманов // III Всерос. науч.-практ. конф. и выставочная экспозиция "Высокие медицинские технологии" (27 - 28 окт. 2009 г., г. Москва) : Тез. докл. - М., 2009. - С. 103.
17. Фотодинамическая терапия как второй этап лечения рецидивирующего папиломатоза гортани / Н. А. Дайхес, Х. Ш. Давудов, В. М. Свистушкин [и др.] // III науч.-практ. конф. оториноларингологов Центральн. округа Рос. Федерации "Актуальное в оториноларингологии" : материалы конференции. - М., 2009. - С. 17 - 18.
18. Фотодинамическая терапия папиломатоза гортани / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмуудинов [и др.] // III Всерос. науч.-практ. конф. и выставочная экспозиция "Высокие медицинские технологии" (27 - 28 окт. 2009 г., г. Москва) : тез. докл. - М., 2009. - С. 102 - 103.

19. Рак гортани у беременной / В. М. Свистушкин, Х. Ш. Давудов, Д. М. Мустафаев [и др.] // Рос. оториноларингология. - 2010. - № 5 (48). - С. 102 - 106.
20. Рак гортани у беременной женщины / В. М. Свистушкин, Х. Ш. Давудов, Д. М. Мустафаев [и др.] // Лечебное дело. - 2010. - № 4. - С. 98 - 101.
21. Фотодинамическая терапия папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Рос. оториноларингология. - 2011. - № 6 (55). - С. 32 – 35.
22. Фотодинамическая терапия папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 26 - 28 апреля 2011 г.). - СПб., 2011. - Т. 3. - С. 332 – 334.
23. К вопросу о лечении предраковых заболеваний гортани / И. И. Нажмудинов // Материалы I Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27 - 29 мая 2013 г.). - М., 2013. - С. 91 - 92.
24. The treatment of Reinke`s edema using a CO2 laser / B. Z. Abdullaev, I. I. Nazhmudinov, K. M. Magomedova [et al.] // XXVII Congress of the Union of the European Phoniaticians phoniatics - an interdisciplinary speciality (Moscow, Russia, 2 - 5 Oct. 2014) : Abstract book. - М., 2014. - P. 10.
25. Дифференциальная диагностика и лечение различных форм хронического ларингита: Клинические рекомендации / Сост. А. И. Крюков, Н. А. Дайхес, Н. Л. Кунельская [и др.]; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. - М., 2014. - 18 с.: [http: //193. 232. 7. 120/feml/clinical_ref/0001405668S/HTML/#](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001405668S/HTML/#) ф (эл).
26. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани: Клинические рекомендации / Сост. Н. А. Дайхес, И. И. Нажмудинов, И. Г. Гусейнов, С. Г. Романенко [и др.]; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов Министерство здравоохранения Российской Федерации. - М., 2014. - 15 с. - [http: //glav - otolar. ru/documents/](http://glav-otolar.ru/documents/).: ф (эл).
27. Фотодинамическая терапия папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии : материалы V межрегионального совещания национального общества детских гематологов и онкологов «Достижения и перспективы детской гематологии - онкологии» (5–8 июня 2014 г., г. Москва). - 2014. - № 2. - С. 104 - 105.

28. Хирургический способ лечения болезни Рейнке-Гайека с использованием CO₂ - лазера / Б. З. Абдуллаев, И. И. Нажмудинов // Материалы XIX съезда оториноларингологов России (Казань, 12 - 15 апреля 2016 г.). - СПб., 2016. - С. 562.
29. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани: Клинические рекомендации / Сост. Н. А. Дайхес, В. И. Егоров, И. И. Нажмудинов, С. Г. Романенко [и др.]; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. - М., 2016. - 20 с.: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/dobrokachestvennyye-i-predrakovyye-zabolevaniya-gortani_13928/.
30. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани: Клинические рекомендации. МКБ 10: J37. 0, J37. 1, J38. 0, J38. 1, D14. 1, D14. 2 Год утверждения (частота пересмотра): 2016 г. (пересмотр каждые 3 года) ID: KP319; / В. И. Егоров, И. И. Нажмудинов, С. Г. Романенко // Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. - М., 2016. - 23 с.
31. К вопросу о лечении опухолевых заболеваний гортани / И. И. Нажмудинов, И. Ю. Серебрякова, И. Г. Гусейнов, Б. З. Абдуллаев [и др.] // Материалы XIX съезда оториноларингологов России (Казань, 12 - 15 апреля 2016 г.). - СПб., 2016. - С. 605.
32. Междисциплинарный подход в проблеме лечения контактных гранул гортани / К. М. Магомедова, И. И. Нажмудинов, И. Г. Гусейнов, Д. В. Дегтярева [и др.] // Материалы XIX съезда оториноларингологов России (Казань, 12 - 15 апреля 2016 г.). - СПб., 2016. - С. 595.
33. Метод щадящего хирургического лечения болезни Рейнке - Гайека с использованием CO₂ - лазера / Б. З. Абдуллаев, И. И. Нажмудинов, И. Ю. Серебрякова, Б. Х. Давудова [и др.] // Лазерная медицина: материалы науч. - практ. конф. с междунар. участием, посвященной 30 - летнему юбилею ФГБУ "ГНЦ ЛМ ФМБА России" "Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия" (20 октября 2016 г., г. Москва). - 2016. - Т. 20, Вып. 3. - С. 75.
34. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности исследования операционного и биопсийного материала при предраковых заболеваниях гортани / И. И. Нажмудинов, М. З. Саидов, Н. А. Дайхес [и др.] // Астана медициналык журналы : Международная научно - практическая конференция «Оториноларингология - Хирургия Головы и Шеи» и Евразийская Ассамблея оториноларингологов (15 января 2016 г., г. Астана). - 2016. - № 1. Специальный выпуск. - С. 200 - 204.

35. **Предраковые заболевания гортани, современные аспекты диагностики / И. И. Нажмудинов, М. З. Саидов, И. Ю. Серебрякова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. - № 1 (18). - С. 62 - 64.**
36. **Предраковые заболевания гортани: современные аспекты диагностики / И. И. Нажмудинов, М. З. Саидов, И. Ю. Серебрякова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. - Т. 19, № 2. - С. 96 - 101.**
37. **Применение СО₂ лазера при лечении болезни Рейнке - Гайека / Б. З. Абдуллаев, И. И. Нажмудинов, Н. А. Дайхес [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. - № 1 (18). - С. 62 - 64.**
38. **Применение современных технологий в лечении болезни Рейнке - Гайека / Б. З. Абдуллаев, И. И. Нажмудинов, Н. А. Дайхес [и др.] // Астана медициналык журналы. - 2016. - Т. 87, № 1. - С. 193 - 197.**
39. **Онкомаркеры и белки теплового шока при хроническом гипертрофическом ларингите как предикторы малигнизации эпителиоцитов гортани / М. З. Саидов, И. И. Нажмудинов // Материалы V Респ. науч. - практ. конф. оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием (5 августа 2016 г., г. Махачкала). - Махачкала, 2016. - С. 199 - 205.**
40. **Современные аспекты лечения папилломатоза гортани / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Астана медициналык журналы : Международная научно - практическая конференция «Оториноларингология - Хирургия Головы и Шеи» и Евразийская Ассамблея оториноларингологов (15 января 2016 г., г. Астана). - 2016. - № 1. Специальный выпуск. - С. 32 - 38.**
41. **Современные аспекты лечения папилломатоза гортани / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. - № 3 (20). - С. 81 - 85.**
42. **Современные аспекты лечения папилломатоза гортани / И. Г. Гусейнов, Х. Ш. Давудов, И. И. Нажмудинов [и др.] // Материалы XIX съезда оториноларингологов России (Казань, 12 - 15 апреля 2016 г.). - СПб., 2016. - С. 576.**
43. **Хирургическое лечение опухолевых заболеваний и ранних раков гортани (ТI - II стадий) / И. И. Нажмудинов, И. Ю. Серебрякова, И. Г. Гусейнов, Б. З. Абдуллаев [и др.] // Лазерная медицина: материалы науч. - практ. конф. с междунар. участием, посвященной 30 - летнему юбилею ФГБУ "ГНЦ ЛМ ФМБА России" "Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия" (20 октября 2016 г., г. Москва). - 2016. - Т. 20, Вып. 3. - С. 76 - 77.**

44. **Хирургическое лечение опухолевых заболеваний и ранних раков гортани (ТI–II стадий) / И. И. Нажмудинов, И. Ю. Серебрякова, И. Г. Гусейнов, Б. З. Абдуллаев // Лазерная медицина. - 2016. - Т. 20, № 3. - С. 76 - 77.**
45. Хронический ларингит: Клинические рекомендации. МКБ 10: J37.0, J37.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP321 / Сост. И. Г. Гусейнов, Н. А. Дайхес, А. И. Крюков [и др.]; Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. - М., 2016. - 24 с.
46. **Эндоларингеальная контактная лазерная микрохирургия при пахидермии межчерпаловидной области / А. А. Ханамиров, И. И. Нажмудинов, Н. А. Дайхес, Г. Ф. Иванченко [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2016. - № 4 (21). - С. 61 - 65.**
47. Выбор тактики лечения контактных гранулем гортани / К. М. Магомедова, И. И. Нажмудинов, Б. Х. Давудова // Материалы VI Респ. науч. - практ. конф. оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 80 - летию профессора Г. А. Гаджимирзаева (4 августа 2017 г., г. Махачкала). - Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С. 70 - 71.
48. **Онкомаркеры и белки теплового шока при хроническом гипертрофическом ларингите как вероятные предикторы малигнизации эпителиоцитов гортани / И. И. Нажмудинов, М. З. Саидов // Опухоли головы и шеи. - 2017. - Т. 7, № 2. - С. 81 - 91.**
49. **Современные аспекты диагностики и хирургического лечения гиперпластических процессов гортани / И. И. Нажмудинов, Т. И. Гаращенко, И. Ю. Серебрякова [и др.] // Consilium medicum. - 2017. - Т. 19, № 11. - С. 29 - 33.**
50. Фотодинамическая терапия папилломатоза гортани с применением 5 аминолевулиновой кислоты / И. Г. Гусейнов, И. И. Нажмудинов, М. Ю. Хоранова, Б. З. Абдуллаев [и др.] // Материалы VI Респ. науч. - практ. конф. оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 80 - летию профессора Г. А. Гаджимирзаева (4 августа 2017 г., г. Махачкала). - Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С. 26 – 27.
51. Хирургический способ лечения болезни Рейнке - Гайека с использованием СО2 лазера / Б. З. Абдуллаев, И. И. Нажмудинов, М. Ю. Хоранова, И. Г. Гусейнов [и др.] // Материалы VI Респ. науч. - практ. конф. оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 80 - летию профессора Г. А. Гаджимирзаева (4 августа 2017 г., г. Махачкала). - Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С. 223 - 224.

52. Хирургическое лечение опухолевых заболеваний и ранних раков гортани (ТI - II стадиях) / И. И. Нажмудинов, И. Ю. Серебрякова, И. Г. Гусейнов, Б. З. Абдуллаев [и др.] // Материалы VI Респ. науч. - практ. конф. оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием «Современные технологии в оториноларингологии», посвященной 80 - летию профессора Г. А. Гаджимирзаева (4 августа 2017 г., г. Махачкала). - Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С. 81 - 82.
53. **Предраковые заболевания гортани у детей / И. И. Нажмудинов, Т. И. Гарашенко, Д. П. Поляков [и др.] // Медицинский совет. - 2018. - № 2. - С. 242 - 246.**

Список сокращений

- ПЗГ – предраковые заболевания гортани
ХГЛ – хронический гиперпластический ларингит
РПГ – рецидивирующий папилломатоз гортани
VHI - Voice Handicap Index
ИТД - индекса тяжести дисфонии
ВМФ- время максимальной фонации
ОФВ - объем форсированного вдоха
РК- разговорный комфорт
СОРП - суммарный объем речевого профиля
ЧОТ - частота основного тона
РЭА - раково-эмбриональный антиген
ССС - антиген плоскоклеточной карциномы
Cyfra 21-1 – цитокератин 19
БТШ – белки теплового шока
CD – кластер дифференцировки, обозначающий принадлежность клетки к определённой клеточной популяции
TLR – толл-подобные рецепторы
ИГХ – иммуногистохимия
МАТ – моноклональные антитела
АГ - антиген
DAB- диаминобензидин
ИЕЕ – Image Enhanced Endoscopy (Эндоскопия с улучшенным изображением)
SPIES - Storz Professional Image Enhancement System (система улучшенного изображения фирмы CARL STORZ)
п/з – поле зрения
ув. – увеличение