

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Диссертационного Совета

Д 208.059.01 при

ФГБУ НКЦ «Оториноларингологии

ФМБА России»

член корреспондент, доктор
медицинских наук, профессор

Н.А.Дайхес



« 28 » сентября 2018г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Членов комиссии Диссертационного Совета Д 208.059.01 при ФГБУ НКЦ «оториноларингологии ФМБА России» по предварительному рассмотрению диссертации Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

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 озлокачествления клеток гортани, обладающих приемлемыми в практической работе врача значениями специфичности и чувствительности, не позволяют разработать единый алгоритм ведения, лечения и диспансерного наблюдения больных с данной патологией.

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 (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 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.

Наиболее существенные результаты исследования.

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.
2. Эндоларингеальные хирургические вмешательства с использованием CO₂ лазера являются оптимальным способом лечения при предраковых заболеваниях гортани. Хирургическое лечение дикератозов без дисплазии и с дисплазиями различной степени, при которых иссекается только изменённая 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.

Достоверность и обоснованность полученных результатов выводов, рекомендаций.

Поставленная автором работы цель исследования решена на высоком уровне, с применением современных методов статистических исследований. Выводы работы обоснованы, аргументированы и вытекают из результатов, проведенных автором клинических исследований. Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечено значительным объемом проведенных исследований на достаточном клиническом материале (310 пациентов).

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, онкомаркеров (РЭА, SCC) и определены достоверные корреляционные связи между ними при предраковых заболеваниях гортани;

4. 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.

Данное исследование позволило улучшить качество диагностики, лечения и реабилитации пациентов с предраковыми заболеваниями гортани привело к снижению числа послеоперационных осложнений, повысило функциональные результаты лечения и качество жизни пациентов.

Внедрения в практику и рекомендации для дальнейшего использования.

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 РКБ (Махачкала).

Полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 12 в рецензируемых журналах, входящих в бюллетень ВАК.

Получены патентов РФ:

«Способ лечения папилломатоза гортани» патент № RU 2445027 от 20.03.2012;

«Способ лечения хронического отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке-Гайека) с применением CO₂ лазера» патент № RU 2523344 от 20.07.2014;

«Способ лечения хронического гиперпластического ларингита с дискератозом, гиперкератозом слизистой оболочки гортани с помощью холодноплазменной абляции» патент № RU 2658479 от 15.03.2018.

Заключение

Диссертационная работа Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 - болезни уха, горла и носа, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной личной автором, на высоком научно-методическом уровне, в которой на основании проведенных исследований решена важная научная проблема, имеющая существенное значение для оториноларингологии и онкологии - оптимизация лечения предраковых заболеваний гортани путем совершенствования эндоларингеальной диагностики с использованием комбинаторных возможностей современных оптических систем, разработки и усовершенствования персонифицированных методов хирургических вмешательств.

Тема и содержание диссертации Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича «Совершенствование методов обследования, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани» соответствует профилю Диссертационного Совета Д 208.059.01 при Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»; представленные материалы изложены полно, в работах опубликованных автором, необходимых для соискания ученой степени доктора медицинских наук в соответствии с п.11, 13 и соблюдением требований п.14 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденному Правительством РФ от 24.09.2013 г. № 842).

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

Автореферат составлен по общепринятой форме, отражает основные положения диссертации и может быть опубликован.

Предложено назначить:

- *ведущей организацией*: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский Государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

- *официальными оппонентами*:

1. 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» Департамента здравоохранения города Москвы.

2. 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.

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

клиническая больница ДЗМ».

Председатель комиссии

Доктор медицинских наук, профессор



Антонив В.Ф.

Члены комиссии

Доктор медицинских наук, профессор



Гарашенко Т.И.

Доктор медицинских наук, профессор



Иванченко Г. Ф.