

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Нажмудинова Ибрагима Исмаиловича на диссертационную работу Шляга Ирины Дмитриевны «Предраковые заболевания гортани: диагностика, лечение, медицинская профилактика», представленную для защиты в совет по защите диссертаций Д 03.18.07 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности – болезни уха, горла, носа.

Наименование организации: Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Национальный Медицинский Исследовательский Центр Оториноларингологии ФМБА РФ

Адрес сайта: www.otolar-centre.ru

Должность: Руководитель отдела заболеваний верхних дыхательных путей

Ученая степень: доктор медицинских наук

Почтовый адрес: 119049, г. Москва, Волоколамское шоссе 30, стр 2

Телефон: 8(499) 968-69-21

Электронная почта: Ibragimlor@mail.ru

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите

На основании решения совета по защите диссертаций Д 03.18.07 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» письмо от 06.03.2024 г. № 03-10/1799 проведен анализ научной значимости диссертации Шляга Ирины Дмитриевны «Предраковые заболевания гортани: диагностика, лечение, медицинская профилактика», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла, носа. Анализу подвергнуты диссертация, автореферат диссертации, научные работы по теме диссертации. В результате установлено, что диссертационное исследование Шляга Ирины Дмитриевны отвечает научным требованиям доказательной медицины, подтвержденным большим объемом клинического материала, соответствует отрасли медицинские науки, паспорту специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа и профилю совета Д 03.18.07 при УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Актуальность темы диссертации

Актуальность проблемы диагностики, лечения и наблюдения больных с предраковыми заболеваниями гортани обусловлена ее потенциальной возможностью к малигнизации. Частота предраковых заболеваний гортани составляет до 30% от всех случаев хронической патологии гортани, а частота их трансформации в рак гортани составляет до 50%. Учитывая, что большинство больных раком гортани лица в возрастном интервале 40-70 лет, то проблема раннего выявления предраковых заболеваний гортани имеет не только

медицинское, но и социальное значение. Отсутствие прогностических критериев вероятного озлокачествления хронических процессов гортани не позволяют разработать единый алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных с данной патологией. Определенный дефицит знаний у терапевтов, врачей общей практики, трудности диагностики зачастую приводят к позднему выявлению патологии. Более того, проблема диагностики этих заболеваний усугубляется тем, что для большинства предраковых заболеваний отсутствуют патогномоничные симптомы, а клинически они обычно сопровождаются более или менее выраженными воспалительными изменениями слизистой оболочки гортани, что значительно затрудняет своевременную диагностику. При этом для каждого пациента очевидна значимость обоснованного прогноза вероятности малигнизации патологического процесса, т.к. подобный подход несёт в себе жизненно важную для конкретного пациента информацию. В настоящее время анализ патоморфологии операционного и биопсийного материала с верификацией степени дисплазии/гиперплазии эпителия гортани является единственным, используемым на практике, методологическим подходом скрининга пациентов по группам риска. Взятие материала для гистологического исследования связано с объективными трудностями, связанными с анатомо-физиологическими особенностями гортани; возможная различная интерпретация препаратов неоправданно затягивает диагностику, что не может не отразиться на результатах лечения и прогноза заболевания. В настоящее время для значимой части предраковых заболеваний гортани отсутствуют стандартные общепринятые методики органосохраняющих хирургических вмешательств, позволяющих гарантированно удалить пораженный эпителий гортани, сохранив функциональное состояние органа.

Таким образом, все вышеперечисленное несомненно свидетельствует о том, что поиск диагностических методов, позволяющих определить вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани при ее предраковых заболеваниях и разработка новых хирургических подходов в лечении этой патологии, бесспорно является весьма важной научно-практической проблемой, которой и посвящена диссертационная работа.

Актуальность выбранной диссертантом темы не вызывает сомнения и имеет существенное значение не только для оториноларингологии, но и здравоохранения в целом.

Из выше изложенного вытекает, что диссертацию Шляга Ирины Дмитриевны по цели и задачам исследования следует отнести к высоко актуальным, полностью соответствующим приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (п. 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества

медицинской помощи).

Степень новизны научных результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Работа выполнена в рамках НИР по заданию ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества доступности медицинской помощи», подпрограммы «Злокачественные опухоли» 03.11 «Разработать и внедрить методы органо-сохраняющего эндоларингеального хирургического лечения рака гортани» (№ государственной регистрации 20192190, срок выполнения: 2018–2023 гг) и инициативной темы НИР «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения пациентов с доброкачественными новообразованиями гортани с использованием эндоларингеальной микрохирургии» (№ государственной регистрации 20213389 от 06.09.2021, срок выполнения: 2021–2022).

Целью диссертационной работы И. Д. Шляга являлось повышение эффективности оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике.

Автором определены задачи собственного исследования, позволившие раскрыть суть работы, среди которых основными являются:

1. Провести эпидемиологическое исследование по раку гортани, проанализировать заболеваемость, смертность, своевременность выявления, годовую летальность, выживаемость, а также динамику указанных показателей в Республике Беларусь за 2000–2019 гг.

2. Обосновать целевую популяцию и тесты для скрининга заболеваний гортани на основании эпидемиологического и клинического исследований по выявлению причин поздней диагностики ЗНО гортани.

3. В проспективном исследовании провести анализ по результатам лечения пациентов, состоящих под медицинским наблюдением с диагнозом хронический гиперпластический ларингит.

4. Разработать метод верификации потенциально злокачественных заболеваний среди хронической патологии гортани и оценить его эффективность.

5. Определить маркеры степени риска малигнизации в диагностике потенциально злокачественных заболеваний гортани.

6. Разработать и утвердить для Республики Беларусь меры первичной медицинской профилактики злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний гортани и оценить их эффективность в проспективном исследовании.

7. Разработать метод хирургического лечения пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом, обеспечивающий снижение риска малигнизации и проанализировать результаты его применения в проспективном исследовании.

Поставленные задачи логично вытекают из цели исследования и

отражают основные направления диссертационной работы.

Обзор литературы основан на обстоятельном анализе сведений, посвящённых эпидемиологии, клинике, диагностике и методам лечения ПЗГ, отмечено, что это собирательное понятие, объединяющее несколько нозологических форм, особенностью которых является способность к малигнизации пораженного эпителия. С учетом актуальности обсуждаемой проблемы и возросшего внимания клиницистов к доклиническому периоду развития патологического процесса при ПЗГ, автор обращает внимание на то, что опухоли не возникают без предопухолевых изменений на молекулярно-генетическом уровне. Автор подробно проанализировал клинικο-морфологическую специфику ПЗГ, отмечено, что знание этих механизмов позволяет обосновать применение новых методов диагностики, лечения и мониторинга пациентов.

Отмечено, что необходим комплексный подход к лечению данной патологии с разработкой дифференциально-диагностических и прогностических критериев ПЗГ для повышения качества специализированной помощи пациентам с ПЗГ. Таким образом, анализ литературы подтверждает актуальность выбранной диссертантом темы.

Во 2 главе дана подробная характеристика анамнестических, клинических данных и методов объективного обследования пациентов. Для диагностики пациентов в работе использованы самые современные методы исследования: эндоскопическое исследование гортани, прямая и непрямая микроларингоскопия, в том числе с применением световых фильтров для изучения сосудистого рисунка, видеоларингостробоскопическое исследование гортани, методы лучевой диагностики, иммуногистохимические исследования с помощью тест-систем, характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью, иммуноферментный анализ для подсчета конкретных значений изучаемого маркера Р-53.

В 3 главе проведен эпидемиологический анализ заболеваемости раком гортани.

За период исследования увеличилось число вновь выявленных случаев заболевания злокачественными опухолями гортани в IV стадии (темп прироста +108,2%) среди всего и среди трудоспособного населения (темп прироста +82,3%). Частота диагностики злокачественных опухолей гортани в IV стадии среди сельских жителей в 1,9 раза выше, чем среди городских. Доля вновь выявленных случаев заболевания в III–IV стадиях по-прежнему остается на достаточно высоком уровне (56,5% в 2000–2004 гг. и 51,3% в 2015–2019 гг.).

4 глава посвящена анализу состояния диагностики злокачественных заболеваний гортани.

В результате проведенного исследования выявлены причины поздней диагностики рака гортани, это: несвоевременное обращение пациентов к врачу вследствие недостаточной информированности относительно симптомов заболевания и преимуществ его выявления в ранних стадиях, отсутствие или формальное проведение профосмотров, отсутствие или недостаточная настороженность врачей других специальностей (не врачей-

оториноларингологов) относительно симптоматики рака гортани, отсутствие Программы профилактики, скрининга и раннего выявления злокачественных и предраковых заболеваний гортани.

В 5 главе приведены результаты диагностики и хирургического лечения пациентов с хроническим гипертрофическим ларингитом. Клинические примеры наглядно подтверждают эффективность разработанной автором лечебной тактики в зависимости от клинических проявлений заболевания и хирургических приемов – СО₂ лазер или холодный инструмент. Для лечения ХГЛ с явлениями гиперкератоза автором были разработаны органосохраняющие методы хирургического лечения.

Анализ динамики клинического и функционального состояния гортани у больных ХГЛ показал, что применение современных технологий позволило повысить функциональный результат на 20,6%. Отмечено, что восстановление функций гортани происходит быстрее у пациентов, оперированных СО₂ лазером по сравнению с «холодным инструментом».

В 6 главе основании анализа данных эпидемиологического и собственных клинических исследований определена целевая популяция, которая будет участвовать в скрининге – это жители города и сельской местности вне зависимости от пола в возрасте 40 и более лет. На основании клинических исследований определены тесты для скрининга ЗНО и ПЗЗ гортани – это изменение голоса различного характера и выраженности в течение 1 мес. и более и наличие кашля, не связанного с простудными заболеваниями в течение 1 мес. и более.

Разработан алгоритм диагностики ЗНО и ПЗЗ гортани, определены ее составляющие: круг участвующих лиц на всех этапах, последовательность проведения работ, система контроля эффективности.

7 глава посвящена методам дифференциальной диагностики хронических ларингитов – установлено, что при иммуногистохимическом исследовании в группе пациентов с ХГЛ с дисплазией МПЭ легкой степени экспрессия p53 в ядрах эпителиальных клеток была выявлена в 7 (23%) случаях из 30, в группе с дисплазией тяжелой степени – в 17 (81%) из 21 случая ($p=0,005$). В группе пациентов с дисплазией МПЭ легкой степени число случаев экспрессии bcl-2 составило 13%, с дисплазией тяжелой степени – 76% случаев ($p<0,001$). По числу случаев экспрессии Ki-67 в ядрах эпителиальных клеток группы с дисплазией МПЭ легкой степени и тяжелой степени (30% и 57% случаев, соответственно), уровень статистической значимости не достиг порогового значения ($p=0,16$).

У пациентов с наличием экспрессии p53 РГ развился в 37,5% случаев, экспрессии bcl-2 – в 40% случаев, Ki-67 – в 33%. В случаях затруднения точного определения степени дисплазии МПЭ рекомендуется проводить дополнительно ИГХИ с вышеперечисленными маркерами для определения принадлежности пациента с ХГЛ к группе высокого риска малигнизации.

В 8 главе представлены методы хирургического лечения пациентов с хроническими диффузными гиперпластическими ларингитами (пахидермия лейкоплакия, дисплазия) с авторской комбинацией способов выполнения, заключающийся в удалении всей измененной слизистой оболочки голосовой

складки до подслизистого слоя (участок пораженной слизистой оболочки отсекается единым блоком), позволяющий элиминировать воспалительный процесс в гортани, предупредить процесс малигнизации.

Применение разработанного метода снизило в 8,4 раза (с 18,5% до 2,2%, $p=0,022$) число случаев малигнизации процесса по сравнению с проведением стационарного лечения существующими методами, что позволяет использовать его в качестве метода хирургического лечения пациентов с хроническим диффузным гиперпластическим ларингитом.

В заключении на основании анализа полученных клинико-функциональных результатов автором предложены практические алгоритмы диагностики, хирургического лечения и амбулаторного ведения пациентов с ПЗГ.

Выводы и практические рекомендации логичны и вытекают из содержания работы, обоснованы и доказаны.

Практические рекомендации достаточно конкретны. Изложенные в диссертационной работе данные представляют большой научный интерес и являются весьма перспективными в лечении пациентов с предраковыми заболеваниями гортани.

Новизна полученных результатов подтверждается 1 патентом полезную модель, 3 инструкциями по применению, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также организацией и проведением ряда профилактических проектов, направленных на повышение онкологической настороженности у населения (республиканские акции по профилактике опухолей гортани, консультативные приемы мультидисциплинарной бригады врачей-специалистов в рамках Европейской недели ранней диагностики рака головы и шеи).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов исследования базируется на репрезентативном клиническом материале и современном комплексе клинико-функциональных исследований. Теоретическая основа работы построена, с одной стороны – на данных зарубежных и отечественных работ об эпидемиологии, этиологии, клинических проявлениях и лечении пациентов с ПЗГ, с другой стороны – на ретроспективном анализе традиционно применяющихся – методик хирургического лечения больных.

И.Д. Шляга впервые разработана и внедрена в клиническую практику система диагностики и индивидуального, в зависимости от конкретной клинической картины, хирургического подхода к лечению больных с ПЗГ, доказана ее эффективность.

Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что проведенное исследование является важным для науки и практического здравоохранения, и конкретно – для оториноларингологии. Разработанная концепция обследования и лечения пациентов с ПЗГ позволяет значительно увеличить межрецидивный период заболевания, достоверно повышая функциональный результат операций.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость результатов диссертации заключается в проведении эпидемиологическое исследование по раку гортани; установлении причин поздней диагностики рака гортани; определении на основании анализа данных эпидемиологического исследования и собственных клинических исследований целевой популяция для скрининга ЗНО и ПЗЗ гортани; научной обоснованности и определении мер первичной медицинской профилактики и раннего выявления ЗНО и ПЗЗ гортани, включающие систему информирования населения и медицинских работников, анкетирование целевой аудитории и алгоритм маршрутизации пациентов с симптомами ЗНО и ПЗЗ гортани, утвержденные инструкцией МЗ РБ; разработке дифференциально-диагностического алгоритма действий врача-оториноларинголога, утвержденный инструкцией МЗ РБ, позволяющий выделить из всех пациентов с заболеваниями гортани пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями, и морфологически верифицировать диагноз по разработанной схеме; в разработке метода хирургического лечения пациентов с ХГЛ с авторской комбинацией способов выполнения, заключающего в удалении всей измененной слизистой оболочки голосовой складки до подслизистого слоя единым блоком, с учетом мультифокального роста опухоли.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности использования полученных результатов в широкой клинической практике врачей-оториноларингологов, врачей-онкологов.

Экономическая и социальная значимость результатов диссертации заключается в разработке новой и эффективной комплексной программы диагностики, лечения и медицинской профилактики предраковых заболеваний гортани, внедрение которой позволило сократить сроки госпитализации пациентов, уменьшить число случаев малигнизации процесса, снизить среднее время пребывания в стационаре в 6 раз, снизить летальность, улучшить качество жизни пациентов и оптимизировать финансовые затраты.

Полученные результаты изложены в 3 инструкциях по применению:

1. Порядок проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28 апр. 2022 г., № 572 / авт. : Ж. В. Колядич, И. Д. Шляга [и др.]. – 18 с.

2. Метод хирургического лечения пациентов с хроническим диффузным гиперпластическим ларингитом : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23 дек. 2022 г., № 032-0522 / авт. : И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, Д. Л. Ена. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова, 2022. – 13 с.

3. Метод выполнения биопсии гортани : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21 февр. 2023 г., № 002-0123 / авт. : И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. А. Иванов, Т. А. Бич, П. Г. Киселев, М. О. Межейникова. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии

им. Н. Н. Александрова, 2023. – 15 с.

Получено 18 актов внедрения.

Результаты диссертационного исследования Шляга И.Д. могут быть использованы в практической работе врачами-оториноларингологами, врачами-онкологами, которые принимают непосредственное участие в лечении пациентов с предраковыми заболеваниями гортани, а также в учебном процессе медицинских вузов и факультетов повышения квалификации.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано: 1 монография; 23 статьи (11,30 авторских листа) в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, из них статей в журналах стран СНГ – 3, статей в журналах Республики Беларусь – 20; материалов конференций и тезисов докладов – 15, из них 3 тезиса конференций стран СНГ, тезисов конференций Республики Беларусь – 12; инструкции по применению – 3, патент – 1.

Результаты исследования доложены и обсуждены на многочисленных республиканских и международных научных и научно-практических форумах, конференциях.

Анализ представленных публикаций соискателя позволяет сделать заключение о том, что требования ВАК Республики Беларусь к опубликованию результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Шляга Ириной Дмитриевной выполнены в полном объеме.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация написана на русском языке, состоит из перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения в виде основных научных результатов диссертации и рекомендаций по их практическому использованию, списка использованных источников, а также приложений.

Текстовая часть составляет 252 страниц компьютерного текста, из них приложения занимают 38 страницы. Список использованных источников

включает библиографический список, содержащий 289 работ, из которых 92 работы – русскоязычных авторов и 197 – зарубежных, а также список публикаций соискателя ученой степени, включающий 45 источников (объем, занимаемый библиографическим списком – 29 страниц). Работа иллюстрирована 24 таблицами (занимаемый объем – 27 страниц) и 83 рисунками (занимаемый объем – 68 страниц).

Представленный автореферат отражает содержание диссертации и основные положения, выносимые на защиту.

Таким образом, выше изложенное дает основание заключить, что представленная диссертация оформлена в соответствии с требованиями

«Инструкции о порядке оформления диссертации, диссертации в виде

научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации», утвержденной постановлением Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 28.02.2014 N 3 (в редакции постановления Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 22.08.2022 N 5).

Замечания по диссертации

Замечаний принципиального характера при изучении диссертационной работы не возникло. Тем не менее, требуют уточнения следующие вопросы:

1. Расскажите – насколько результативна методика использования разработанного вами зонда для цитологического исследования мазка из гортани? Сравнивали ли вы результаты с гистологическими исследованиями?

2. Какая методика была использована для профилактики рубца в области передней комиссуры после эндоларингеальных хирургических вмешательств?

В тексте диссертации встречаются орфографические и стилистические неточности, неудачные выражения. Указанные замечания не затрагивают сущности проблемы, которой посвящена диссертация и не ставят под сомнение научно-методический уровень ее выполнения.

Заключение

Диссертационная работа Шляга Ирины Дмитриевны «Предраковые заболевания гортани: диагностика, лечение, медицинская профилактика», представленная в совет по защите диссертаций Д 03.18.07 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение крупной научной проблемы: создание единого тактического подхода, включающего в себя ранее активное выявление и своевременные лечебно-диагностические мероприятия, улучшающие результаты лечения пациентов с предраковыми заболеваниями гортани. Высокая клиническая эффективность разработанной тактики лечения с применением современных методов свидетельствует о том, что поставленная цель автором выполнена. Работа представляет большой интерес, как с научной, так и с прикладной точек зрения и вносит существенный вклад в развитие оториноларингологии и медицины в целом.

Считаю, что по актуальности и глубине исследования, методическим подходам к проведению исследований, высокому уровню новизны и научно-практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа Шляга Ирины Дмитриевны «Предраковые заболевания гортани: диагностика, лечение, медицинская профилактика» полностью соответствует требованиям п.п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190), а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности «14.01.03 — болезни уха, горла, носа» за:

1. выполненное исследование на большом клиническом материале, которое позволило выявить активный рост злокачественных новообразований гортани у пациентов в 51,3% случаев в запущенных стадиях (III-IV ст.), а у 59,7% – у лиц трудоспособного возраста, что указывает на несвоевременную диагностику и соответственно неэффективное лечение пациентов с предраковыми заболеваниями гортани.

2. разработку программы скрининга злокачественных новообразований гортани, включающей тесты и целевую популяцию по раку гортани.

3. разработку метода дифференциальной диагностики степени дисплазии у пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом на основании иммуногистохимических маркеров.

4. разработку, научное обоснование и внедрение единого концептуально нового дифференцированного подхода своевременного выявления хронического гиперпластического ларингита у пациентов с обязательной последующей морфологической верификацией.

5. разработку и внедрение мероприятий по первичной медицинской профилактике предраковых и злокачественных заболеваний гортани, что позволило выявить в Гомельской области в 2,2 раза больше ($p < 0,001$) первичных пациентов со злокачественными новообразованиями гортани.

6. разработку, научное обоснование и внедрение метода хирургического лечения пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом, который позволяет уменьшить риск малигнизации процесса в 8,4 раза по сравнению с существующими методами лечения.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, руководитель отдела заболеваний верхних дыхательных путей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»

26.03.2024 года

