

## ОТЗЫВ

официального оппонента Ростовцева Владимира Николаевича, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории организационных технологий здравоохранения государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» на диссертацию кандидата медицинских наук, заведующего кафедрой оториноларингологии с курсами офтальмологии и стоматологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 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 и носа при УО «Белорусский государственный медицинский университет».

На основании изучения диссертации, автореферата и печатных работ автора установлено следующее.

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

Диссертационное исследование 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.**

Диссертационная работа посвящена одной из самых главных проблем современной оториноларингологии. Известно, что своевременно проведенное лечение предраковых заболеваний гортани (ПЗГ) в 97 % случаев способно предотвратить раковую трансформацию. По данным ряда публикаций, злокачественные заболевания органов оториноларингологической локализации все чаще выявляются на поздних стадиях. У 79-84% регистрируется III-IV стадии развития злокачественных новообразований. Несомненно, важна ранняя диагностика ПЗГ с применением методов исследования, которые обладают достаточной специфичностью и чувствительностью. Это позволит значительно повысить эффективность лечения.

Объективными причинами несвоевременной диагностики, а также поздней обращаемости пациентов предраковыми заболеваниями и раком верхних дыхательных путей – это многообразные клинические проявления как предопухолевых, так и опухолевых заболеваний гортани, отсутствие специфической симптоматики, сопутствующие воспалительные и диспластические процессы, которые способны маскировать основное заболевание, отсутствие онкологической настороженности у врачей первого

контакта. Клиническая картина патологии гортани различна, ее формируют локализация и степень распространенности данных изменений, а также форма их роста. Выделяют субъективные ощущения дисфагического характера и объективные изменения (нарушение дыхания, охриплость, кашель, кровохарканье и пр.). Особенно сложным является изучение анамнестических сведений пациентов, у которых злокачественное новообразование формируется на фоне длительного дискератоза, так как в таких случаях продолжительность анамнеза не может выступать дифференциальным признаком. Основным методом визуализации гортани, который позволяет получать биопсийный материал, является фибровидеоларингоскопия. Гистологическое исследование предоставляет возможность точного определения характера заболевания, морфологической принадлежности опухоли. Эффективная диагностика злокачественных новообразований (ЗНО) гортани в ранней стадии и потенциально злокачественных заболеваний (ПЗЗ) гортани требует не только организационных решений, но и разработки новых методов обследования. Необходимо совершенствование диагностики ПЗЗ и раннего рака гортани (РГ), включающее не только диагностику, но и обоснованные алгоритмы маршрутизации пациентов с патогномичными симптомами. Другое направление повышения эффективности диагностики – разработка и использование современных методов лабораторного и морфологического исследования биопсийного материала: микологическое исследование, морфологическая оценка диспластических изменений, иммуногистохимическое исследование (ИГХИ).

При лечении предраковых заболеваний гортани придерживаются органосохраняющего принципа, учитывая социальную значимость голосовой функции. Новые знания в физиологии голосообразования диктуют и новые требования к технике и способу хирургического вмешательства. Разработка оптимальных методов и объемов хирургических вмешательств, обеспечивающих максимальную анатомическую и функциональную сохранность структур гортани, остается актуальной задачей в ларингологии. Таким образом, разработка комплексного подхода к проблеме ранней диагностики, лечения и медицинской профилактики предраковых и злокачественных заболеваний гортани представляет собой важную медицинскую и социальную задачу.

Вышеизложенное подтверждает актуальность и клиническую значимость 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 и носа при УО «Белорусский государственный медицинский университет».

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

Диссертация Шляга Ирины Дмитриевны демонстрирует высокую степень новизны научных результатов и положений выносимых на защиту:

1. Впервые в Республике Беларусь произведен эпидемиологический анализ заболеваемости раком гортани за 20-летний период.

2. Обоснованы целевая популяция и тесты для скрининга заболеваний гортани на основании эпидемиологического и клинических исследований.

3. Обоснованы и разработаны меры первичной медицинской профилактики ЗНО гортани по результатам анализа причин поздней диагностики рака гортани в Республике Беларусь.

4. Научно обоснован концептуально новый стандартизированный подход активного выявления хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) с обязательной морфологической верификацией у пациентов с хроническим ларингитом при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

5. Разработан и внедрен оригинальный зонд гортанный комбинированный, позволяющий усовершенствовать способ и средства забора биологического материала из гортани.

6. Впервые научно обоснована необходимость морфологической верификации диагноза с уточнением степени поражения многослойного плоского эпителия (МПЭ) при дифференциальной диагностике ХГЛ.

7. Определены маркеры – наличие экспрессии p53 и bcl-2 в ядрах эпителиальных клеток – для включения пациентов с ХГЛ в группу высокого риска малигнизации, которые необходимо выявлять в случае затруднения определения степени поражения МПЭ.

8. Научно обоснован и разработан метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ, что является вторичной медицинской профилактикой рака гортани, позволяющий уменьшить риск малигнизации процесса в 8,4 раза по сравнению со стандартными методами лечения.

Все эти нововведения явились основой для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике.

Таким образом, все положения, выносимые автором на защиту, обладают высокой степенью новизны и представляют большую научную и практическую ценность.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автором проанализирован большой объем клинического материала, позволяющий сделать обоснованные и достоверные выводы и рекомендации:

1. Проведено эпидемиологическое исследование по раку гортани: проанализированы заболеваемость, смертность, своевременность выявления, одногодичная летальность, выживаемость, а также динамика указанных показателей в Республике Беларусь за 2000–2019 гг.

2. Установлены причины поздней диагностики рака гортани.

3. Научно обоснованы и определены меры 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.

4. Разработан дифференциально-диагностический алгоритм 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 также в настоящем исследовании инструкции.

5. Определены маркеры степени риска малигнизации в диагностике потенциально злокачественных заболеваний гортани – наличие экспрессии p53 и bcl-2 в ядрах эпителиальных клеток.

6. Разработан метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ с авторской комбинацией способов выполнения.

Все эти нововведения легли в основу разработки принципиально новой системы повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных средств научного анализа. Достаточный собственный материал, результаты исследований легли в основу публикаций и заявки на изобретение.

Все положения диссертации, ее выводы и рекомендации сформулированы четко, строго обоснованы и достоверны. Достоверность основных выводов работы базируется на современных клинических, эндоскопических, рентгенологических, гистологических, иммуногистохимических исследованиях. Статистическая обработка полученных результатов выполнена на высоком уровне и позволяет считать правомерными выводы и обобщения автора.

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

Работа имеет большую научную и практическую значимость:

1. Установлено, что скрининг злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний гортани следует проводить в целевой аудитории: лица независимо от пола и места жительства 40 лет и более.

2. Разработана схема маршрутизации пациентов со ЗНО и ПЗЗ гортани вне зависимости от того, выявлены они в результате скрининговых мероприятий или самостоятельно.

3. Разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с предраковыми заболеваниями гортани, изложенный в Инструкции, утвержденной приказом Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

4. Оптимизировано средство для забора биологического материала – усовершенствованный зонд гортанный комбинированный.

4. Обоснована морфологическая верификация диагноза (хронический ларингит) в соответствии с разработанной Инструкцией.

5. Обоснована необходимость проведения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии маркеров p53 и bcl-2.

6. Разработан хирургический метод лечения ХГЛ, изложенного в Инструкции. Данный метод позволяет элиминировать хронический воспалительный процесс в гортани и предотвратить процессы малигнизации. Вышеизложенные разработки имеют достаточный экономический эффект, так как содержат элементы первичной, вторичной и третичной медицинской профилактики.

Экономическая 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, и оптимизировать финансовые затраты.

Социальная значимость результатов диссертации безусловно высока, так как повышается качество жизни пациентов с предраковыми заболеваниями гортани.

#### **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.

Требования ВАК к опубликованности результатов диссертационного исследования выполнены.

#### **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).

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с «Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата», утвержденной постановлением президиума ВАК Республики Беларусь.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует.**

Детальный анализ представленной диссертационной работы, автореферата и публикаций соискателя позволяет заключить, что данная диссертация выполнена на высоком методическом уровне с привлечением современных, соответствующих поставленной цели и определенным задачам методов исследования и статистической обработки полученных данных. Результаты исследования, выводы и рекомендации по их практическому применению подтверждают, что научная квалификация Шляга Ирины Дмитриевны соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 — болезни уха, горла, носа.

### **Замечания по диссертации.**

Замечаний принципиального характера при изучении диссертационной работы не возникло. Вместе с тем, необходимо следующее:

1. Уточнить более подробно схему маршрутизации пациента с предраковыми заболеваниями гортани?
2. Уточнить, чем обоснован выбор в качестве пилотного региона Добрушского района Гомельской области?

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.**

Диссертация Шляга Ирины Дмитриевны «Предраковые заболевания гортани: диагностика, лечение, медицинская профилактика», является завершенным квалификационным научным трудом, выполненным самостоятельно, содержащая новые научные положения, применение которых решает важную проблему по повышению эффективности оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани

путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике.

Диссертация по своей научной новизне и научно-практической значимости соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь к докторским диссертациям согласно «Положению о присуждении ученой степени и присвоении ученых званий».

Работа соответствует специальности 14.01.03 — «болезни уха, горла, носа». Шляга Ирина Дмитриевна заслуживает присуждения ей искомой степени доктора медицинских наук за следующие положения и научные результаты:

Ученая степень доктора медицинских наук может быть присуждена за:

1. Комплексный эпидемиологический анализ проблемы рака гортани, включая установление доли случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани в поздних (III–IV) стадиях в 2019 г. в Республике Беларусь, которая составила 51,3% (среди трудоспособного населения — 59,7%).

2. Определение тестов для скрининга злокачественных и предраковых заболеваний гортани: наличие изменения голоса различного характера и выраженности, а также кашель, не связанный с воспалительными заболеваниями дыхательных путей, длительностью более месяца.

3. Определение целевой популяции для скрининга рака гортани: население в возрасте 40 и более лет, (поскольку наибольшее значение, относительного риска заболеть ЗНО гортани, соответствует возрастной группе 40 лет и более).

4. Обоснование необходимости обязательной морфологической верификации диагноза у пациентов с клиническим диагнозом хронический гиперпластический ларингит.

5. Разработку алгоритма дифференциальной диагностики ХГЛ. Внедрение алгоритма позволило выявить пациентов с ЗНО и ПЗЗ гортани, составляющих в настоящее время 39% из всех, состоящих под медицинским наблюдением с диагнозом ХГЛ.

6. Установление маркеров для пациентов с ХГЛ для включения их в группу высокого риска малигнизации: экспрессия p53 и bcl-2 в ядрах эпителиальных клеток: при наличии экспрессии p53 риск малигнизации в 5,4 раза выше чем при отсутствии; при наличии экспрессии bcl-2 — в 4 раза выше.

7. Разработку и внедрение мер первичной медицинской профилактики злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний гортани, включающие систему информирования населения и медицинских работников, анкетирование целевой аудитории и алгоритм маршрутизации пациентов с симптомами заболеваний гортани.

8. Разработку метода хирургического лечения пациентов с ХГЛ, включающего микроэндоларингеальное удаление всей измененной слизистой оболочки голосовой складки единым блоком, с учетом мультифокального роста опухоли. Метод позволяет элиминировать хронический воспалительный процесс в гортани и уменьшить в 8,4 раза число случаев малигнизации

процесса.

9. Способ и средство (патент на изделие медицинского назначения) получения биологического материала из сложной анатомической зоны – гортани с анатомической адаптацией рабочей части инструмента к особенностям строения.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник лаборатории  
организационных технологий здравоохранения  
государственного учреждения  
«Республиканский научно-практический центр  
медицинских технологий, информатизации,  
управления и экономики здравоохранения»

25.03.2024 года

  
В.Н.Ростовцев

