

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 616.22-006-036.3-07-08-084(043.3)

ШЛЯГА
Ирина Дмитриевна

**ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Колядич Жанна Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Петрова Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

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

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

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 8 апреля 2024 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.07 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; телефон: (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ марта 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.07,
доктор медицинских наук, доцент



Т.Л.Шевела

ВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики, лечения и медицинской профилактики предраковых (потенциально злокачественных) заболеваний (ПЗЗ) гортани является актуальной в связи с ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) данной локализации [Нажмудинов И. И., 2019, Гехаев А. У., 2021, Сафаров Д. А., 2021 и соавт.]. Республика Беларусь входит в перечень стран с высоким риском развития ЗНО гортани, как и страны, граничащие с Республикой Беларусь – Польша, Украина, Литва, Латвия, Россия [Океанов А. Е. и соавт., 2021].

Рак гортани является наиболее частым злокачественным новообразованием верхних дыхательных путей, его доля в общей структуре указанных заболеваний составляет порядка 40–60 % [Мудунов А. М., 2017, Сафаров Д. А., 2021, Кожанов А. Л., 2022]. При выявлении ЗНО гортани в местнораспространенных (III–IV) стадиях требуется органосохраняющее хирургическое лечение, приводящее к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов, критическому ухудшению качества жизни, при этом 5-летняя онкоспецифическая выживаемость пациентов с ЗНО III–IV стадий не превышает 30% [Иванов С. А. и др., 2016, Никита Е. И. и др., 2021]. По данным различных источников, доля рака гортани, установленного в III–IV стадии, составляет около 55–70% [Кожанов А. Л., 2022, Гехаев А. У., 2021, Deng Y., Wang M. и соавт., 2017]. Оценка эпидемиологических показателей ЗНО гортани в Республике Беларусь, в том числе по регионам, необходима для анализа происходящих процессов и разработки мер по выявлению групп риска, эффективной диагностике и лечению предраковых заболеваний гортани [Океанов А. Е. и соавт., 2021, Никита Е. И. и соавт., 2021].

Потенциально злокачественные заболевания (ПЗЗ) гортани – понятие собирательное, включающее несколько нозологических форм, которые объединяет риск малигнизации пораженного эпителия [Хоров О. Г., 2021, Ballstas S. A. и соавт., 2022, Ушаков В. С. и др., 2019]. Хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) относится к облигатным предраковым заболеваниям, наиболее сложным в диагностике, и по данным различных авторов, составляет около 70% ПЗЗ гортани [Нажмудинов И. И., 2018; Гехаев А. У. и соавт., 2021, Карпищенко С. А. 2019 и др.].

Для эффективной диагностики злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний некоторых локализаций в настоящее время во многих странах мира широко используется скрининг – мероприятия по выявлению доклинического рака или предраковых состояний в практически

здоровой целевой популяции [Руководство ВОЗ, 2023]. Для разработки мероприятий по скринингу ЗНО и предрака гортани необходимо проведение исследований, направленных на определение всех составляющих данного процесса.

Своевременное выявление ПЗЗ может предотвратить развитие злокачественного образования [Хоров О. Г., 2019, Khasanov S. U., 2023, Абдулаев Б. З., 2023]. Эффективная диагностика ЗНО гортани в ранней стадии и ПЗЗ гортани требует не только организационных решений, но и разработки новых методов обследования [Гехаев А. У. и соавт., 2021, Samieva G. U. и соавт., 2020, Ушаков В. С., 2019]. Необходимо совершенствование диагностики ПЗЗ и раннего рака гортани, включающее не только диагностику, но и обоснованные алгоритмы маршрутизации пациентов с 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 ПЗЗ гортани придерживаются органосохраняющего принципа, учитывая социальную значимость голосовой функции. Новые знания в физиологии голосообразования диктуют и новые требования к технике и способу хирургического вмешательства [Абдулаев Б. З. и соавт., 2023, Khasanov S. U., 2023, Onerci T. M., 2021, Степанова Ю. Е., 2020]. Разработка оптимальных техник и объемов хирургических вмешательств, обеспечивающих максимальную анатомическую и функциональную сохранность структур гортани в сочетании с адекватной радикальностью, остается актуальной в современной оториноларингологии [Нажмудинов И. И. и соавт., 2018, Гехаев А. У. и соавт., 2021].

Таким образом, разработка комплексного подхода к проблеме ранней диагностики ЗНО гортани, своевременной диагностики и лечения хронического гиперпластического ларингита с использованием новых диагностических и лечебных технологий представляет собой важную медицинскую и социальную задачу.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема исследования соответствует 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).

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).

Цель исследования:

Повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике,

Задачи исследования:

1. Провести эпидемиологическое исследование по раку гортани, проанализировать заболеваемость, смертность, своевременность выявления, одногодичную 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.

Объект исследования: пациенты с хроническим гиперпластическим ларингитом, с ЗНО гортани в возрасте от 18–82 лет.

Предмет исследования: показатели заболеваемости, смертности, общей и онкоспецифической выживаемости, риски малигнизации процесса.

Научная новизна

Впервые в Республике Беларусь, на основе анализа эпидемиологических показателей за 20-летний период, выявлен высокий темп роста заболеваемостью раком гортани (в 1,3 раза с 5,5 на 100 000 населения в 2000 г. до 7,3 в 2019 г.), что связано с недостатками в диагностике и лечении пациентов, страдающих предопухолевыми заболеваниями гортани. Выявлен также высокий темп роста случаев, диагностированных в IV стадии – в 2,08 раза, среди трудоспособного населения – в 1,82 раза, и высокое значение показателя отношения смертности к заболеваемости – 57,5%.

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

Обоснованы и разработаны меры первичной медицинской профилактики пациентам со ЗНО гортани по результатам анализа причин поздней диагностики рака гортани в Республике Беларусь: отсутствие первичной медицинской профилактики пациентам с ЗНО и ПЗЗ гортани, недостаточная настороженность врачей других специальностей относительно симптоматики рака и ПЗЗ гортани, лечение пациентов с клиническим диагнозом ХГЛ без морфологической верификации, сопровождающееся множественными курсами антибактериальной терапии как амбулаторно, так и в условиях стационара.

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

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

Впервые научно обоснована необходимость морфологической верификации диагноза с уточнением степени поражения МПЭ при дифференциальной диагностике ХГЛ, учитывая высокий риск малигнизации данной формы хронического ларингита и выявленное различие в рисках малигнизации при интраэпителиальной неоплазии тяжелой и легкой степени.

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.

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

Положения, выносимые на защиту

1. Доля случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани в поздних (III–IV) стадиях в 2019 г. в Республике Беларусь составила 51,3% (среди трудоспособного населения – 59,7%). За 20-летний период заболеваемость ЗНО гортани выросла в 1,3 раза (с 5,5 на 100 000 населения в 2000 г. до 7,3 в 2019 г.), в IV стадии – в 2,08 раз (среди трудоспособного населения – в 1,82 раза); отношение смертности к заболеваемости составляет 57,5%, годовичная летальность – 24,5%, что свидетельствует о недостаточной эффективности диагностики и лечения пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями гортани.

2. Определены тесты 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 (поскольку у всех пациентов с выявленным за 10 лет раком гортани в пилотном регионе имелись указанные симптомы длительностью от 1 до 98 мес. (Me 20 мес.)). Определена целевая популяция 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 в сравнении с возрастной группой до 40 лет и составляет 178,6 (95% ДИ 171,3–186,2, $p < 0,001$)).

3. Обоснована необходимость морфологической верификации диагноза у пациентов с клиническим диагнозом хронический гиперпластический ларингит: в проспективном исследовании у 24 (51%, 95% ДИ 36–66%) пациентов, состоящих под медицинским наблюдением с хроническим гиперпластическим ларингитом от 0,3 до 30 лет (Me 5 лет) при биопсии гортани выявлены злокачественные или потенциально злокачественные заболевания.

4. Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики ХГЛ позволяет врачу-оториноларингологу выявить пациентов с клиническим диагнозом ХГЛ и подтвердить его морфологически. Внедрение алгоритма позволило выявить пациентов с ЗНО и ПЗЗ, составляющих в настоящее время 39% (95% ДИ 27–53%) из всех, состоящих под медицинским наблюдением с диагнозом ХГЛ.

5. Маркерами для пациентов с ХГЛ для включения их в группу высокого риска малигнизации являются экспрессия p53 и bcl-2 в ядрах эпителиальных клеток: при наличии экспрессии p53 риск малигнизации в 5,4 (95% ДИ 3,9–7,4; $p=0,015$) раза выше чем при отсутствии; при наличии экспрессии bcl-2 – в 4 (95% ДИ 2,8–5,8; $p=0,019$) раза выше. При этом риск малигнизации у пациентов с интраэпителиальной неоплазией МПЭ high grade в 16 раз выше (95% ДИ 11,4–22,4; ($p<0,001$), чем при low grade.

6. Разработаны и внедрены меры 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, что позволило выявить в Гомельской области в 2,2 раза больше ($p<0,001$) первичных пациентов с ЗНО гортани.

7. Применение разработанного метода хирургического лечения пациентам с ХГЛ, включающего микроэндоларингеальное удаление всей измененной слизистой оболочки голосовой складки единым блоком, с учетом мультифокального роста опухоли, позволяет элиминировать хронический воспалительный процесс в гортани и уменьшить в 8,4 раза число случаев малигнизации процесса (с 18,5 до 2,2%, $p=0,022$), а также уменьшить среднее время пребывания пациентов в стационаре в 6 раз ($p<0,001$) по сравнению с лечением пациентов в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» от 01.06.2017 г.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автор диссертации – научный руководитель и ответственный исполнитель темы НИР, в рамках которой выполнено исследование. Автором определены проблемные вопросы диагностики, лечения и профилактики пациентов со злокачественными новообразованиями гортани и предраковыми заболеваниями, что позволило сформулировать цель и задачи исследования. Анализ основных медико-статистических показателей предраковых и злокачественных заболеваний гортани выполнен при участии Л. В. Мириленко и к.б.н. А. А. Евмененко [11–А; 13–А; 15–А].

Метод хирургического лечения пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом разработан в соавторстве с научным консультантом д-ром мед. наук, проф. Ж. В. Колядич, к. м. н. Д. Л. Еной. Совместно с д-ром мед. наук, проф. Ж. В. Колядич, к.м.н. С. А. Ивановым, к.м.н. Т. А. Бич, к.м.н. П. Г. Киселевым, М. О. Межейниковой разработан и внедрен в практическое здравоохранение метод выполнения биопсии. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики ХГЛ, который позволяет врачу-оториноларингологу любой квалификационной категории выделить из всех пациентов с заболеваниями гортани пациентов с потенциально злокачественными заболеваниями гортани и своевременно выполнить биопсию (или направить на биопсию) для морфологического подтверждения диагноза [22–А; 41–А; 42–А].

Разработан и внедрен алгоритм ранней диагностики ЗНО и ПЗЗ гортани в составе рабочей группы, включающей д-ра мед. наук проф. Ж. В. Колядич, Т. А. Санукевич, Л. В. Мириленко, отраженный в Инструкции «Порядок проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 апр. 2022 [24–А; 40–А; 44–А; 45–А].

Анализ результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом для определения роли ИГХИ в оценке риска малигнизации выполнен с участием д-ра мед. наук проф. Ж. В. Колядич, к.м. н. С. Л. Ачинович, Л. В. Мириленко, к. м. н. Т. А. Бич, к.м.н. П. Г. Киселева, И. Ф. Шалыго [21–А].

Автор лично осуществлял комплексное клиническое наблюдение пациентов на базе оториноларингологического отделения УЗ «Гомельская областная клиническая больница».

По инициативе автора организованы и проведены ряд 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). В соавторстве разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 3 инструкции по применению [40–А–42–А], получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение [43–А].

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в следующем: обоснование темы исследования (совместно с научным консультантом), проведение всестороннего анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования, определение цели и задач исследования, диагностика, лечение и медицинская профилактика пациентов, обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных, статистическая обработка материала, оформление результатов исследования, подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях, оформление заявки на изобретение, участие в подготовке инструкций по применению, оформление диссертационной работы.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на: Третьем Съезде микологов России, 10–12 октября 2012. г. Москва; республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии БелМАПО, Минск, 15 мая, 2013; VII съезде оториноларингологов Беларуси, Каменец, 20–22 октября 2013; международной научно-практической конференция «Мультидисциплинарный подход в эндоскопической диагностике и лечении опухолей головы и шеи», Минск, 26 сентября 2014; IV международном конгрессе «Современные проблемы оториноларингологии», Алматы, 27 июня, 2014; III Европейском конгрессе оториноларингологии и хирургии головы и шеи, Прага, Чехия, 7 июня, 2015; Третьем Санкт-Петербургском Live Surgery & Injections курсе, Санкт-Петербург, 23–25 октября 2015; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы патологии гортани и трахеи у взрослых и детей», Минск, 30 января 2015; VIII Съезде оториноларингологов Республики Беларусь с международным участием, Гомель, 8–9 октября, 2016; ежегодной

традиционной конференции оториноларингологов «Новые методы диагностики и лечения воспалительных и аллергических заболеваний ЛОР-органов», Одесса, 25–26 мая, 2016; XV международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы оториноларингологии на современном этапе», Минск, 27 октября 2017; международной научно-практической конференции «Хирургия головы и шеи: взгляд в будущее», Минск, 16 ноября 2018; областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Курилина И.А.», Мозырь, 17 июня, 2018; XVI Московской научно-практической конференции «Оториноларингология: традиции и современность», Москва, 20–21 мая, 2018; ежегодной традиционной осенней конференции Украинского научного общества оториноларингологов «Современные достижения в оториноларингологии», Львов, 13–14 октября, 2018; международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», Курск, 25 февраля, 2018; научно-практическом обществе оториноларингологов Гомельской области, Гомель, 15 июня 2018; IX республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых Декабрьские чтения «Инфекции в медицине. Инфекционные болезни и ЛОР-патология», Гомель, 5 декабря 2019; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Оториноларингология XXI века. Проблемы, задачи, перспективы», Минск, 22 февраля 2019; республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с новообразованиями головы и шеи», Минск, 20 сентября 2019; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Оториноларингология XXI века. Проблемы, задачи, перспективы», Минск, 25 января, 2019; обучающем семинаре с международным участием «Мой трудный случай в ларингологии», Минск, 9 февраля, 2019; всероссийской научно-практической конференции «Дыхательные пути – единая система», Нижний Новгород, 5–6 апреля, 2019; I украинско-польском ЛОР конгрессе, Львов, 29–30 апреля, 2019; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Школа молодого оториноларинголога», Гродно, 7 июня, 2019; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», Гомель, 21–22 ноября 2019; IX республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Декабрьские чтения. Инфекции в

медицине. Инфекционные болезни и ЛОР-патология», Гомель, 6 декабря 2019; международной научно-практической традиционной осенней ежегодной конференции «Достижения и перспективы современной оториноларингологии», Минск, 15 ноября 2019; IX Съезде оториноларингологов Республики Беларусь, Минск, 26–27 мая 2022; ежегодной научно-практической конференции с международным участием «XII Плужниковские чтения», г.Санкт-Петербург, 7–8 сентября 2020 (онлайн-конференция); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», посвященной 30-летию со дня основания университета, Гомель, 12–13 ноября 2020; областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ранней диагностики опухолей визуальных локализаций головы и шеи: проблемы и перспективы», Гомель, 13 марта 2020; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы в диагностике и лечении опухолей головы и шеи», Несвиж, 1 октября 2021; республиканской научно-практической конференции «Проблемные вопросы современной оториноларингологии», Минск, 19 мая 2021; I международном конгрессе оториноларингологов, Гродно, 20–21 мая 2021; международной научно-практической конференции и мастер-классе «Мультидисциплинарный подход в комплексном лечении опухолей головы и шеи, скрининг злокачественных новообразований», Минский р-н, а/г Лесной, 20–21 мая 2021; обучающем семинаре с международным участием «Хирургическое лечение предраковых заболеваний гортани» на базе учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, 21 января 2022; IX съезде оториноларингологов РБ, на базе ГУ «РНПЦ оториноларингологии», Минск, 25 мая, 2022; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Предраковые заболевания верхних дыхательных путей», Гомель, 17 июня 2022; областной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы онкологии в области головы и шеи», Гродно, 18 ноября 2022 (онлайн-формат); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Предраковые и злокачественные заболевания верхних дыхательных путей и полости рта», Гомель, 6–7 апреля 2023; I Международном молодежном оториноларингологическом форуме, Гродно, 22–23 июня 2023; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современная диагностика и лечение опухолей головы и шеи», Минск, 28–29 сентября 2023;

республиканской научно-практической конференции с международным участием «Функциональная оториноларингология», Витебск, 5–6 октября 2023; республиканской научно-практической конференции с международным участием «Оториноларингология на современном этапе», Минск, 17 ноября 2023.

Результаты исследования внедрены в практику учреждений здравоохранения, в учебный процесс кафедр оториноларингологии и онкологии Республики Беларусь (всего 27 актов внедрения).

Опубликованность результатов диссертации

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, из них статей в журналах стран СНГ – 3, статей в журналах Республики Беларусь – 21; материалов конференций и тезисов докладов – 15, из них 3 тезиса конференций стран СНГ, тезисов конференций Республики Беларусь – 12; инструкции по применению – 3, патент – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 252 страницах текста и состоит из общей характеристики работы, глав аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, заключения и списка использованных источников, содержащего 288 литературных источников и 45 публикаций соискателя. Работа содержит 24 таблицы, иллюстрирована 83 рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Материал и методы эпидемиологического исследования.

Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о выявленных случаях заболеваний злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь за 2000–2019 гг. Исследованы показатели: стандартизованная заболеваемость, грубая интенсивная заболеваемость, смертность отдельно для всего населения и населения трудоспособного возраста, для городского и сельского населения, мужчин и женщин. Выполнено сравнение эпидемиологических показателей в период 2000–2005 гг. и 2015–2019 гг. в стране в целом и в областях Республики Беларусь.

Материал и методы клинического исследования. В исследование включены пациенты с хроническим ларингитом, раком гортани, а также целевая аудитория для скрининга злокачественных и предраковых заболеваний гортани Гомельской области. Применительно к целям и задачам целями и задачами сформированы соответствующие группы пациентов:

1. Пациенты Добрушского района Гомельской области (пилотный регион), которым с 2010 по 2021 гг. установлен морфологически верифицированный диагноз «рак гортани», всего 47 пациентов – 46 (98%) мужчин и 1 (2%) женщина от 39 до 81 года, в среднем (SD) 60,5 (8,0) года, 23 (49%) жителя города, 24 (51%) – сельской местности, с широким спектром (17) профессий, преимущественно рабочих – 45 (96%). Все без исключения пациенты имели факторы риска относительно возможности развития малигнизации процесса, 46 (98%) из 47 курили. У 8 (17%) пациентов в наследственном анамнезе были онкологические заболевания, 17 (36%) имели сопутствующие заболевания.

2. Пациенты (n=61) Добрушского района Гомельской области (пилотный регион), состоявшие на 1 октября 2021 г. под медицинским наблюдением у оториноларинголога с диагнозом ХГЛ, 39 (64%) мужчин, 22 (36%) женщины от 32 до 82 лет, SD – 54,5 (11,1) года. 33 (54%) пациента были жителями города, 28 (46%) – жителями села. 18% пациентов имели голосо-речевые профессии (воспитатель детского сада, учитель, культорганизатор). Все пациенты имели факторы риска относительно возможности развития малигнизации процесса, 37 (61%) курили. У 23 (38%) пациентов в наследственном анамнезе были онкологические заболевания.

3. Население Гомельской области в 2022 г. составляло 1 357 897 жителей. К целевой аудитории для скрининга потенциально злокачественных и злокачественных заболеваний гортани относились 701 652 человека, проанкетировано 179 874 человека. Данные о результатах отражены в письме Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-05_1667 от 15.09.2022.

4. Пациенты, проходившие лечение в Учреждении здравоохранения (УЗ) «Гомельская областная клиническая больница» и УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница» за период 2019–2021 гг. по поводу ХГЛ: 1-я группа пациентов (n=30) имела интраэпителиальную неоплазию МПЭ low grade, 2-я (n=21) – high grade. В 1-й группе мужчин было 17 (57%), женщин 13 (43%), во 2-й – 3 (14%) и 18 (86%) соответственно. Возраст пациентов 1-й группы в среднем составил 45,0 (SD 13,5) лет (от 21 до 76 лет), 2-й – 56,6 (SD 7,8) года (от 47 до 71 года).

5. Пациенты, которым в 2018–2021 гг. выполнены хордэктомии: 46 пациентов с диагнозом ХГЛ (J37.0 по МКБ 10) с морфологически верифицированными диспластическими изменениями – 36 (78%) мужчинам и 10 (22%) женщинам в возрасте от 29 до 76 лет, SD – 50,4 (13,3) года. Поражение вестибулярного (надскладочного) отдела гортани было у 2 (4%) пациентов, одновременно надскладочного и складочного – у 1 (2,0%), складочного – у 43 (94%).

6. Пациенты с морфологически верифицированным диагнозом ХГЛ с диспластическими изменениями эпителия, которым в 2015–2021 гг. в УГОКБ проведено лечение в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» от 01.06.2017 г. (n=54).

Методы обследования пациентов. Анамнестический метод. При опросе пациентов акцентировали внимание на жалобах, наличии факторов риска развития патологии гортани, наследственному онкоанамнезу.

Стандартный оториноларингологический осмотр. В проспективных исследованиях выполнялся автором по методическим пособиям, разработанным автором настоящего исследования с соавторами.

Инструментальные методы исследования гортани. Выполнялись зеркальная ларингоскопия, микроларингоскопия, осмотр гортани с использованием хирургического микроскопа с фокусным расстоянием 300–400 мм, гибкого эндоскопа фирмы Olympus EMF тип T3, стойка немецкой фирмы Wolf (RICHARD), жесткого эндоскопа 70 немецкой фирмы NORA. Выполняли КТ гортани на компьютерном томографе фирмы General Electric 2018 и 2021 годов выпуска.

Микробиологические исследования материала из гортани выполнялись культуральным методом.

Метод иммуногистохимического исследования биопсийного материала. Проводилось морфологическое исследование и ИГХИ образцов биопсийного материала пациентов с ХГЛ: фрагменты тканей фиксировались в 10% забуференном формалине и подвергались стандартной парафиновой проводке. Выполнены гистологические срезы толщиной 4 мкм, препараты окрашивались гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось с помощью системы визуализации MACH1 Universal HRP Polymer Kit (BioCare Medical, USA). В качестве хромогена применяли диаминобензидин. Использовали первичные моноклональные антитела: p53, клон DO-7 (Leica Biosystems Newcastle, UK), моноклональные антитела BCL-2, клон bcl-2/100/D5 (Leica

Biosystems Newcastle, UK), моноклональные антитела Epstein – Barr Virus, клон EBV6 (BioCare Medical, USA), моноклональные антитела Ki-67, клон MM1 (Leica Biosystems Newcastle, UK) и набор EGFR Kit (BioCare Medical, USA). При позитивной экспрессии EGFR и CD31 оценивали окрашивание мембран, Ki-67 и p53 – ядер, Epstein – Barr Virus – мембран и парануклеарное окрашивание цитоплазмы, BCL-2 – преимущественно цитоплазмы. Экспрессию P53, BCL-2, Epstein – Barr Virus считали позитивной при окрашивании более 10% опухолевых клеток.

Методы лечения. Консервативное лечение заключалось в антибактериальной терапии, а также в применении ингаляционных процедур – щелочных и масляных ингаляций, инстилляций в гортань (масляные, антибактериальные, противовоспалительные средства). Для лечения и профилактики ларингомикоза применяется комплексный метод, который представлен в учебном пособии, разработанный автором настоящего исследования [44].

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение пациентов с ХГЛ проводилось в соответствии с Протоколом, утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 49 от 01.06.2017 (Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями) (взрослое население)», который предполагает удаление гиперплазированных участков, либо другого видимого патологического процесса в пределах здоровых тканей, при прямой ларингоскопии, либо микроларингоскопии.

Статистическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с требованиями концепции доказательной медицины [Ланг Т. А., 2011]. Использовались критерии: χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, Манна – Уитни U, Краскела – Уоллиса, Уилкоксона. Для расчета выживаемости использован метод Каплана – Мейера, для сравнения выживаемости – критерии хи-квадрат и logrank. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Статистическая обработка материала выполнена в программном комплексе Statistica 10.0.

Результаты клинического исследования

Эпидемиологическое исследование. Анализ основных медико-статистических показателей ЗНО гортани за десятилетний период с 2000 по 2019 гг. показал рост заболеваемости (с 5,5 на 100 000 населения в 2000 г. до 7,3 в 2019 г.) среди всего населения, а также увеличение заболеваемости

среди лиц трудоспособного возраста (с 4,0 до 4,3 на 100 000 населения). Суммарные грубые интенсивные показатели заболеваемости мужчин в среднем в 33,9 раза выше, чем среди женщин (среди трудоспособного населения в 38,3 раза), уровни заболеваемости городских жителей в 1,7 раза ниже (среди трудоспособного – в 2 раза), чем среди сельских.

За период исследования увеличилось число вновь выявленных случаев ЗНО гортани в IV стадии (в 2,08 раза) среди всего и среди трудоспособного населения (в 1,82 раза). Частота диагностики ЗНО 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 достаточно высокой: 56,5% в 2000–2004 гг. и 51,3% в 2015–2019 гг. Рост числа вновь выявленных случаев заболевания в IV стадии свидетельствует о проблемах профилактики ЗНО гортани, профилактики и лечения ПЗЗ гортани. Об указанных проблемах свидетельствует также высокое значение показателя отношения смертности к заболеваемости в Республике Беларусь – 57,5% (по данным GLOBOCAN 2020).

Анализ заболеваемости ЗНО гортани населения Республики Беларусь в разрезе регионов показал, что во всех областях отмечено увеличение показателей заболеваемости данной локализации в 1,2–1,3 раза, а среди трудоспособного населения – в 1,1–1,4 раза.

Анализ причин поздней диагностики злокачественных новообразований гортани. С 2010 по 2021 гг. в пилотном регионе рак гортани выявлен у 47 пациентов, у 12 (25%) – в I стадии, у 17 (36%) – во II, у 13 (28%) – в III, у 5 (11%) – в IV. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 50,2 мес. (от 3,3 до 119,4 мес.). За время наблюдения от основного заболевания умерли 24 (51%) пациента, от других причин 1 пациент, 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 51,0% (SE 8,1%), общая – 48,4% (SE 8,1%). Онкоспецифическая 5-летняя выживаемость пациентов с раком гортани I стадии составила 91% (SE 9%), медиана не достигнута, II стадии – 62% (SE 12%), Me 93,9 мес., III стадии – 31% (SE 14%), Me 17,0 мес., все пациенты с IV стадией рака гортани умерли от основного заболевания в течение 2 лет наблюдения ($p < 0,001$). Эти данные еще раз демонстрируют важность выявления заболевания в ранних стадиях.

Все 47 пациентов при выявлении заболевания имели чувство «кома» или «инородного тела» в горле, изменения голоса разного характера и степени выраженности, большинство (64%) – тяжелой степени, 96% пациентов – кашель более 1 мес., не связанный с простудными

заболеваниями, 83% – одышку при физической нагрузке, 66% – боль в горле. Такие симптомы рака гортани как нарушение функции глотания, нарушение функции дыхания, одышка в состоянии покоя имели менее 50% пациентов. Длительность симптомов заболевания, со слов пациентов, составляла от 1 до 30 мес. (Me 17,5 мес.), у 30 (64%) пациентов – 1 год и более. Это свидетельствует, что пациенты не были информированы о симптомах рака гортани, его серьезности и важности выявления на ранних стадиях. Все пациенты обратились к оториноларингологу самостоятельно, то есть заболевание не было выявлено в процессе профосмотров, диспансеризации или при направлении к врачу-оториноларингологу другими специалистами, при этом 14 (30%) пациентов наблюдались у врачей других специальностей, которые не проявили настороженности относительно имеющихся симптомов.

Анализ диагностики и лечения хронического гиперпластического ларингита в ретроспективном исследовании. На 1 октября 2021 г. в пилотном регионе под медицинским наблюдением у врача-оториноларинголога состоял 61 пациент с диагнозом ХГЛ. На момент установления диагноза 87% пациентов были трудоспособного возраста, каждому пятому (21%) не исполнилось 35 лет. 60 (98%) пациентов обратились к врачу-оториноларингологу самостоятельно с жалобами на чувство дискомфорта в горле и ряд других симптомов, только 1 пациент был направлен по результатам профосмотра. Длительность симптомов заболевания – от 10 дней до нескольких лет (Me 2 года). Основным симптомом у всех пациентов было изменение голоса различного характера и выраженности: 50 (82%) пациентов жаловались на охриплость голоса, 6 (10%) – на осиплость, у 5 (8%) была афония, у 90% пациентов были жалобы на ощущение кома или инородного тела в горле, 46 (75%) – на наличие кашля, не связанного с острыми воспалительными заболеваниями дыхательных путей 1 мес. и более, 43 (70%) – на одышку при физической нагрузке.

Медиана времени нахождения под медицинским наблюдением составила 5 лет (от 0,3 до 30 лет). 27 (44%) пациентам проводилось только амбулаторное лечение, 5 (8%) – только стационарное, 29 (48%) – амбулаторное и стационарное. 19 (31%) пациентов получили от 6 до 10 курсов амбулаторного лечения, от 11 до 15 курсов – 7 (11%) пациентов и 12 (20%) – более 15 раз, в среднем – по 12 раз. Амбулаторное лечение заключалось преимущественно в антибактериальной терапии (в редких случаях проводилась противогрибковая терапия) и, как правило, сопровождалось выдачей листка временной нетрудоспособности.

Стационарное лечение получили 34 (56%) пациента, всего 71 курс. 16 (47%) пациентам проведено хирургическое лечение по удалению гиперплазированных участков слизистой, остальные получали антибактериальную терапию. Биопсия выполнена 15 (25%) пациентам.

Анализ результатов существующего состояния диагностики и лечения хронического гиперпластического ларингита в проспективном исследовании. В рамках настоящего исследования все пациенты, состоящие под медицинским наблюдением в пилотном регионе, были осмотрены врачом-оториноларингологом. У 3-х пациентов при проведении непрямой ларингоскопии и по клиническим симптомам был заподозрен рак и выполнена биопсия, результаты которой подтвердили злокачественность процесса. Остальные пациенты были направлены на биопсию в плановом порядке. 14 (24%) из 58 пациентов отказались от проведения биопсии, были проинформированы о возможных последствиях и подписали информированное согласие. В результате выполнения биопсии 44 пациентам у 1 пациента выявлен рак левой голосовой складки с распространением на переднюю комиссуру, левую вестибулярную складку (плоскоклеточная карцинома ороговевающая БДУ), стадия II, T2N0M0. У 20 (44%) на фоне ХГЛ выявлена выраженная интраэпителиальная дисплазия (D 02.0): паракератоз – (18%); лейкоплакия – 8 (18%); дискератоз – 3 (7%); пахидермия – 2 (5%); гиперкератоз – 1 (2%). У 2 пациентов было сочетание лейкоплакии и дискератоза и лейкоплакии и пахидермии соответственно. Таким образом, из 47 пациентов, состоящих на ДУ по поводу ХГЛ и согласившихся на выполнение срочной либо плановой биопсии, у 24 (51%) выявлены злокачественные новообразования или предраковые заболевания гортани (рисунок 1). Эти пациенты состояли под медицинским наблюдением от 1 до 27 лет, посещали врача-оториноларинголога от 1 раза в 2–3 года о 1 раза в 3 мес. Всем пациентам проводилось амбулаторное лечение (курсы антибактериальной терапии) от 1 до 30, в среднем 9,8 курса. У 6 пациентов стационарное лечение заключалось только в проведении курсов антибактериальной терапии, биопсия не выполнялась, 9 пациентам наряду с проведением антибактериальной терапии выполнена биопсия и удаление гиперплазированных участков слизистой оболочки.

Итак, в практике диагностики и лечения ХГЛ имеют место: 1) проведение многочисленных курсов антибактериальной терапии, не приводящих к долгосрочной стойкой ремиссии; 2) невыполнение или несвоевременное выполнение биопсии; 3) отсутствие хирургического

лечения при госпитализации или проведение хирургического лечения в неадекватных формах ХГЛ объемах. Как следствие у 51% пациентов, несмотря на регулярное и длительное наблюдение в ДУ, а также проводимое амбулаторное и стационарное лечение, выявлены злокачественные или предраковые заболевания гортани.



Рисунок 1 – Распределение пациентов, состоявших на ДУ по поводу ХГЛ в пилотном регионе, по диагнозам в результате морфологического исследования

Разработанные меры по медицинской профилактике злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний гортани. По определению ВОЗ, данному в Руководстве по ранней диагностике рака в 2018 г., ранняя диагностика ЗНО – это раннее обнаружение рака у пациентов с уже имеющимися симптомами заболевания. Поскольку ХГЛ является облигатным предраком, его выявление и своевременное адекватное лечение также следует отнести к понятию «ранняя диагностика» в широком смысле (рисунок 2).

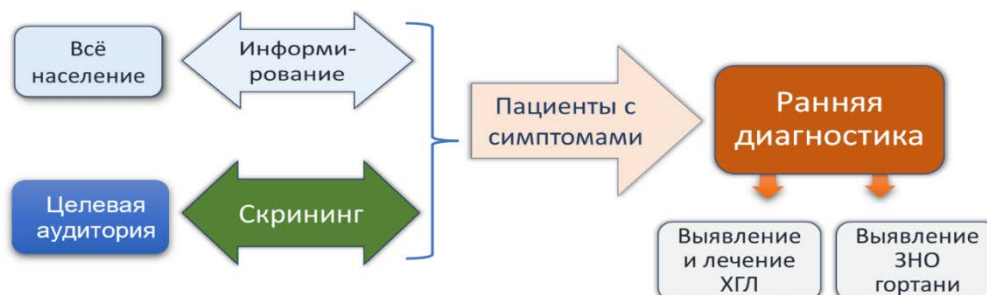


Рисунок 2 – Определение понятий и объекта информирования, скрининга, ранней диагностики

В настоящем исследовании разработаны меры по первичной медицинской профилактике, включающая информирование населения и медицинских работников различного профиля о симптомах ЗНО и ПЗЗ гортани и результатах лечения на разных стадиях заболевания:

1. Регулярные (не менее 1 раза в полгода) выступления, интервью в средствах массовой информации – на телевидении, радио, в прессе, в интернете, в социальных сетях.
2. Проведение лекций на крупных предприятиях.
3. Разработка памяток для пациентов и распространение ее в медицинских учреждениях, общественных местах, местах скопления людей.
4. Разработка памятки для пациентов и медицинских работников.
5. Проведение конференций для врачей оториноларингологов, онкологов (голова-шея), челюстно-лицевых хирургов, терапевтов, врачей общей практики [20–А].

В рамках исследования: 1) проведены интервью с автором настоящего исследования по вопросам актуальности, статистики, методах профилактики, диагностики и лечения предраковых заболеваний и ЗНО гортани на телевидении областного и республиканского уровней, в прессе, Интернете; 2) прочитаны лекции на фарфоровом заводе г. Добруш и бумажной фабрике г. Добруш и запланировано распространение подобного опыта на всю Республику Беларусь; 3) разработаны флаер (памятка) для информирования широкого круга населения и памятка, предназначенная как для пациентов, так и для медицинских работников различного профиля, которую планируется распространить на все поликлиники страны, а также медпункты на предприятиях с профессиональной вредностью; обе памятки утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь; 4) проведены конференции, семинары, мастер-классы областного и республиканского уровней, в том числе с международным участием, всего 19.

Скрининг заболеваний гортани. Скрининг – это мероприятия по выявлению бессимптомного (доклинического) рака или предраковых состояний в практически здоровой целевой популяции [Всемирная организация здравоохранения, 2018]. На основе эпидемиологического и вышеприведенных клинических исследований была определена целевая популяция для скрининга рака и предрака гортани – это жители города и села обоих полов в возрасте 40 лет и старше, поскольку наибольшее значение относительного риска заболеть ЗНО гортани соответствует возрастной группе 40 лет и более в сравнении с возрастной группой до 40 лет и составляет 178,6 (95% ДИ 171,3–186,2, $p < 0,001$). Особое внимание следует уделить лицам, имеющим факторы риска относительно возможности развития малигнизации процесса.

На основе собственных исследований и анализа литературных данных определены тесты для скрининга: стойкое изменение голоса (охриплость, осиплость, афония) в течение 1 мес. и более и в качестве дополнительного – наличие кашля, не связанного с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей в течение 1 мес. и более. Учитывая значительную целевую аудиторию и простые тесты, формой проведения скрининга выбрано анкетирование. Определен порядок проведения скрининга и круг лиц, которые его осуществляют.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований и потенциально злокачественных заболеваний гортани. Все пациенты с симптомами, характерными для ЗНО и ПЗЗ гортани, вне зависимости, обратились ли они самостоятельно вследствие повышения информированности населения или выявлены в процессе скрининговых мероприятий, направляются на прием к врачу общей практики. Дальнейшие схема маршрутизации пациентов и действия специалистов по диагностике и лечению пациентов с подозрением на ЗНО или ПЗЗ гортани разработаны в исследовании, отражены в инструкции, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.04.2022 № 572 «Порядок проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи» и представлены на рисунке 3 [45–А].



Рисунок 3 – Алгоритм диагностики ЗНО и ПЗЗ гортани

Результаты внедрения мер ранней диагностики злокачественных новообразований и потенциально злокачественных заболеваний гортани.

Первые результаты работы оценены через 4 мес. после ее начала и отражены в письме Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-05-1667 от 15.09.2022. Нами проанализированы приведенные в письме цифры по Гомельской области. Население Гомельской области на начало 2022 г., по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, составляло 1 357 897 человек. Целевая аудитория для проведения скрининга предраковых заболеваний и злокачественных новообразований гортани, определенная в настоящем исследовании (городское и сельское население в возрасте 40 лет и старше) составляла 701 652 человек – 51,67% от всех жителей Гомельской области (рисунок 4).



Рисунок 4 – Результаты внедрения алгоритма ранней диагностики ЗНО и ПЗЗ гортани за 4 мес. (с мая по сентябрь 2022 г.)

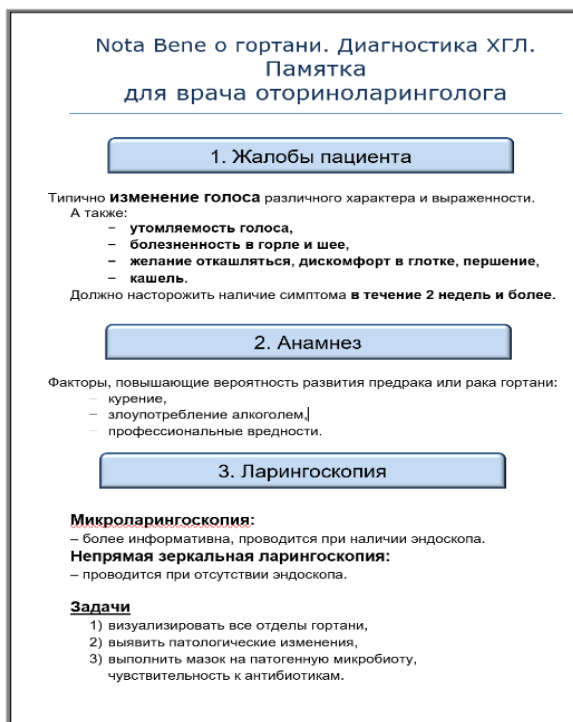
За первые 4 мес. после утверждения инструкции по раннему выявлению проанкетировано 179 874 человека, или 25,64% от численности целевой аудитории, что, на наш взгляд, уже является хорошим показателем. По результатам анкетирования и предварительного осмотра врачом общей практики к врачу оториноларингологу направлено 10 996 пациентов, что составляет 6,1% от всех проанкетированных.

При осмотре врачом оториноларингологом 843 (7,7%) пациентам выполнена биопсия (либо они были направлены на биопсию), по ее результатам у 583 (69,2%) пациентов диагностированы ПЗЗ гортани, у 72 (8,5%) – ЗНО гортани, что в целом составляет 6,0% от числа пациентов, направленных к оториноларингологу.

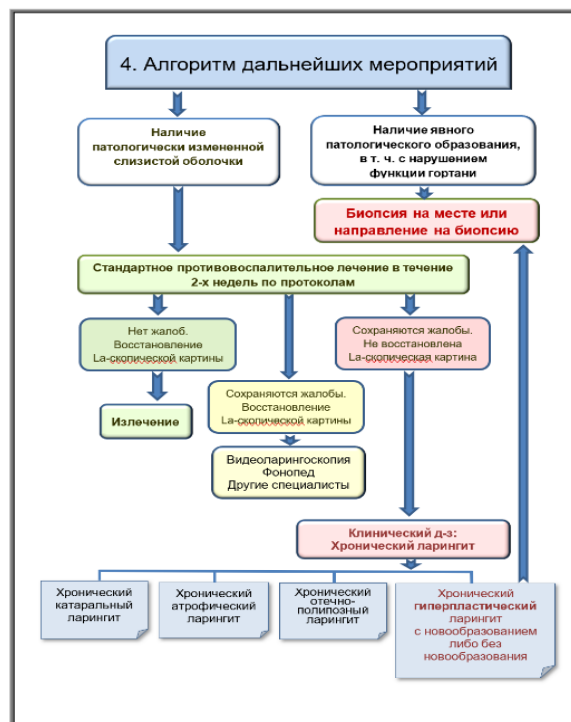
Чтобы оценить эффективность выявления ЗНО гортани за первые 4 мес. работы алгоритма ранней диагностики приведем эпидемиологические данные. В 2019 г. заболеваемость указанной патологией в Гомельской области (грубые интенсивные показатели) была 7,3 на 100 000 населения, всего 99 случаев, что в пересчете на время работы алгоритма в 2,2 раза меньше. Максимальные результаты планируется получить после анкетирования всей целевой аудитории и распространения мероприятий по информированию населения на всю Республику Беларусь.

Дифференциальная диагностика хронического гиперпластического ларингита на современном этапе. В соответствии с классификацией Комитета по изучению опухолей головы и шеи, к облигатному предраку гортани, то есть предраку с высокой степенью вероятности малигнизации процесса, относят заболевания, сопровождающиеся дисплазией слизистой оболочки, с течением времени обязательно переходящие в злокачественное заболевание гортани. К ним в частности относятся: ХГЛ, папилломатоз гортани. Распространенность этих нозологических форм составляет от 5 до 30% от всех заболеваний гортани, а частота трансформации ХГЛ в рак гортани – до 30% случаев. Хроническое воспаление зачастую вызывает грибковая инфекция, приводящая к разнообразию форм микозов гортани [5–А; 8–А; 10–А; 12–А].

На основе научного анализа современных мировых тенденций и подходов к проблеме хронического гиперпластического ларингита, результатов собственных исследований, а также с учетом организации системы здравоохранения в Республике Беларусь нами разработан алгоритм дифференциальной диагностики пациентам с ХГЛ (Инструкция о порядке проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи) [40–А; 45–А], который также кратко изложен в памятке врача-оториноларинголога, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (рисунок 5).



а



б

а – лицевая сторона; б – оборотная сторона

Рисунок 5 – Алгоритм дифференциальной диагностики ХГЛ (краткая форма)

Разработанный алгоритм позволяет врачу-оториноларингологу любой квалификационной категории выделить среди всех пациентов с заболеваниями гортани пациентов с ХГЛ (клинический диагноз) и своевременно выполнить биопсию (или направить на биопсию) для морфологического подтверждения диагноза по разработанной в настоящем исследовании Инструкции [42–А].

Нами были проведены оценочные расчеты результативности разработанного алгоритма на данных пилотного региона Гомельской области. Всем пациентам (n=61), состоящим под медицинским наблюдением в пилотном регионе, было аргументированно предложено выполнение биопсии. В результате – у 24 (39,3% (95% ДИ 27,1–52,7%)) пациентов выявлены ЗНО или ПЗЗ гортани. Экстраполяция этих результатов на всю Гомельскую область приводит к следующим расчетам: 39,3% от всех пациентов Гомельской области, состоящих под медицинским наблюдением, составляют 601 пациент (всего в 2019 г. под медицинским наблюдением с диагнозом ХГЛ (J37.0) состояло 1530 пациентов). Нижняя граница 95% ДИ (27,1%) составляет 414 пациентов. Следовательно, с вероятностью 95% можно утверждать, что не менее чем 414 пациентов,

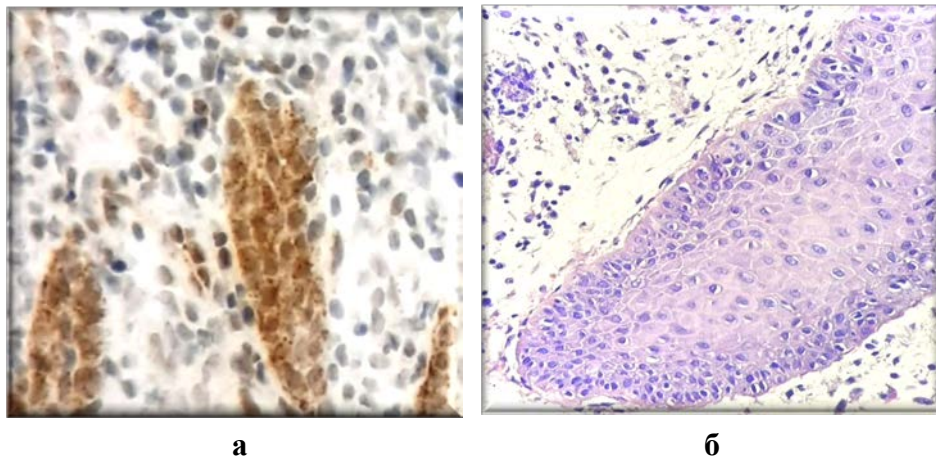
состоящих под медицинским наблюдением в Гомельской области в 2019 г. с диагнозом ХГЛ, имели высокие риски малигнизации. Подчеркнем, что биопсия при клиническом диагнозе ХГЛ должна быть выполнена, а ее результаты интерпретированы в соответствии с разработанной Инструкцией [42–А].

Морфологическое исследование. В настоящее время, согласно действующей гистологической международной классификации ОГШ (ВОЗ, 2017), выделяют две группы интраэпителиальной неоплазии: low grade – соответствует слабой дисплазии I степени с выраженной пролиферацией клеток базального и парабазального слоев МПЭ в нижней половине эпителиального пласта, в то время как верхняя половина пласта – с признаками зрелого МПЭ. Вторая группа high grade включает в себя умеренную дисплазию, выраженную тяжелую дисплазию и рак in situ. В МПЭ определяются клетки с пролиферацией, нарушением стратификации, атипией, вовлекающие в процесс более половины пласта МПЭ.

В рамках настоящего исследования разработан метод (правила) корректного выполнения биопсии гортани, позволяющий установить морфологический диагноз, включающий методику выполнения биопсии при непрямой зеркальной ларингоскопии и при видеозендоскопии, общие принципы направления биопсийного материала на патогистологическое исследование, а также перечень сведений, необходимых для отражения в заключении патогистологического исследования: характер нарушения ороговения слизистой (кератоз/гиперкератоз), наличие гиперплазии эпителия, его папилломатозных изменений, признаки койлоцитоза, интраэпителиальной неоплазии с определением ее степени – тяжелая (high grade) либо легкая (low grade), а также характер, распространенность и выраженность воспалительной реакции при ее наличии. При наличии в морфологическом заключении вышеперечисленных изменений выставляется патоморфологический диагноз хронический ларингит – хроническое воспаление слизистой оболочки гортани, характеризующееся необратимыми повреждениями. При наличии интраэпителиальной неоплазии любой степени выставляется диагноз ХГЛ.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом. Для выявления маркеров риска малигнизации нами был проведен анализ результатов ИГХИ для пациентов с наличием интраэпителиальной неоплазии low grade (n=21) и high grade (n=30).

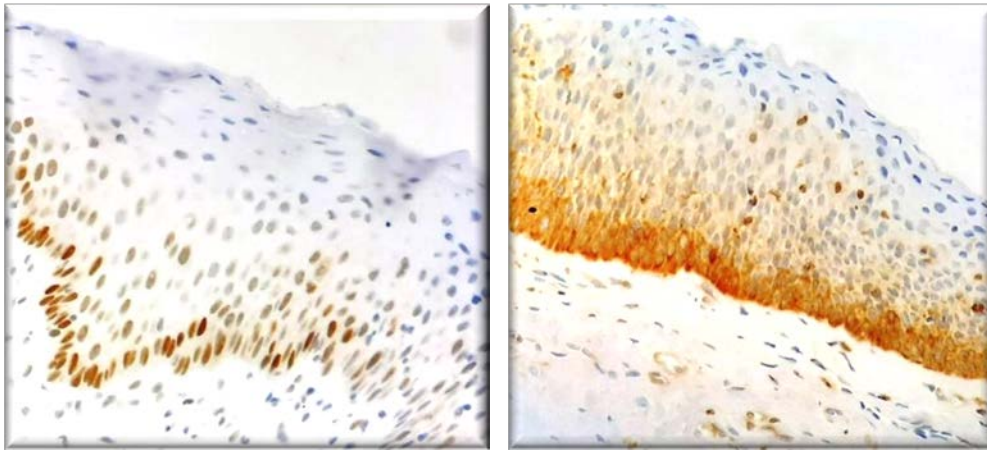
При патогистологическом исследовании биопсийного материала в 1 (4%) случае были выявлены патогенные грибы рода *Candida*, в 46 (90%) случаях определялись морфологические признаки вирусного поражения. В 10 (20%) случаях выявлены морфологические признаки неспецифической воспалительной инфильтрации, позитивное окрашивание с антителами к Epstein – Barr Virus установлено в 27 (53%) случаях (рисунок 6).



а – неспецифическая воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, плазмócитами, гранулоцитами, макрофагами, контрокраска гематоксилин Майера, ув. объектив $\times 40$; **б** – с антителами к Epstein – Barr Virus
Рисунок 6 – ИГХИ; контрокраска гематоксилин Майера, ув. объектив $\times 60$

В группе с дисплазией МПЭ low grade экспрессия p53 в ядрах эпителиальных клеток, расположенных на уровне нижней 1/3 эпителиального пласта, была выявлена в 7 (23%) случаях, экспрессия bcl-2 отмечена в 4 (13%) случаях (рисунок 7). В группе с дисплазией МПЭ high grade экспрессия p53 выявлена в 17 (81%) из 21 случая ($p=0,005$ в сравнении с low grade), экспрессия bcl-2 – в 76% случаев ($p<0,001$) (рисунок 8).

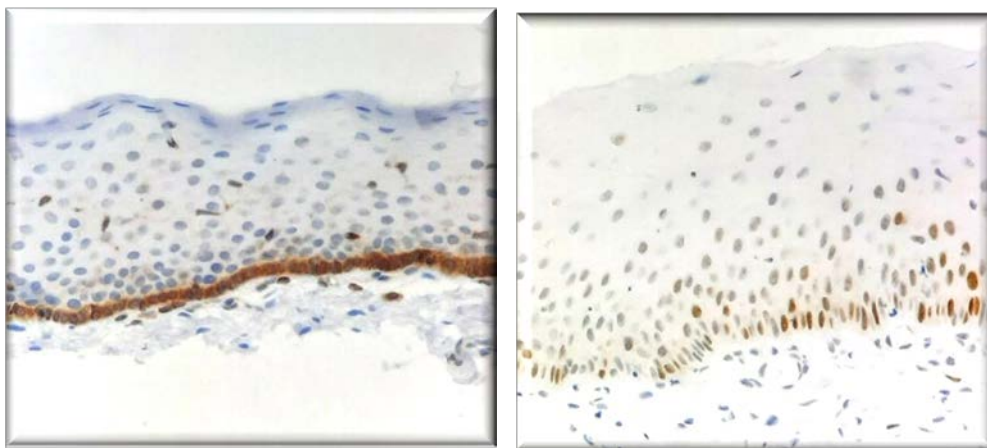
На 01.09.2022 взяты данные Белорусского канцер-регистра по выявленным случаям рака гортани у пациентов, включенных в настоящее исследование. Медиана времени наблюдения составила 29,6 мес. В группе пациентов с ХГЛ с дисплазией low grade отмечен 1 (3%) случай малигнизации процесса, среди пациентов с дисплазией high grade число случаев ЗНО гортани составило 10 из 21 (48%) ($p<0,001$), отношение рисков (ОР) составило 16 (95% ДИ 11,4–22,4; ($p<0,001$)).



а

б

а – к p53; б – к bcl-2 при ХГЛ с дисплазией МПЭ low grade
 Рисунок 7 – ИГХИ с антителами; контрокраска: гематоксилин Майера,
 ув. объектив ×40



а

б

а – к p53; б – к bcl-2 при ХГЛ с дисплазией МПЭ high grade
 Рисунок 8 – ИГХИ с антителами; контрокраска: гематоксилин Майера,
 ув. объектив ×40

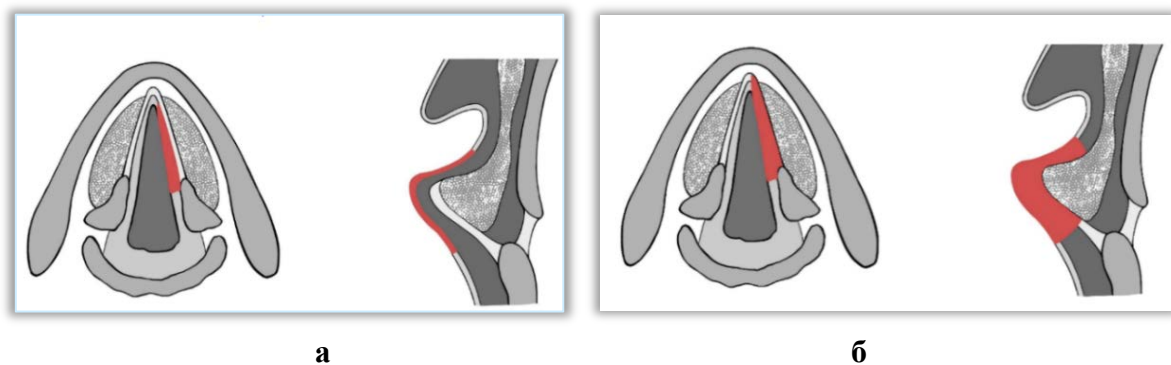
Данные относительно малигнизации процесса при наличии и отсутствии экспрессии p53 и bcl-2 представлены в таблице.

Таблица – ИГХ-показатели и малигнизация процесса у пациентов с ХГЛ

Показатель	Всего, абс.	Малигнизация, абс. (%)	Отношение рисков, (95% ДИ)	p
Экспрессия p53: наличие	24	9 (37,5)	5,4 (95% ДИ 3,9–7,4)	0,015
отсутствие	27	2 (7)		
Экспрессия bcl-2: наличие	20	8 (40)	4 (95% ДИ 2,8–5,8)	0,019
отсутствие	31	3 (10)		

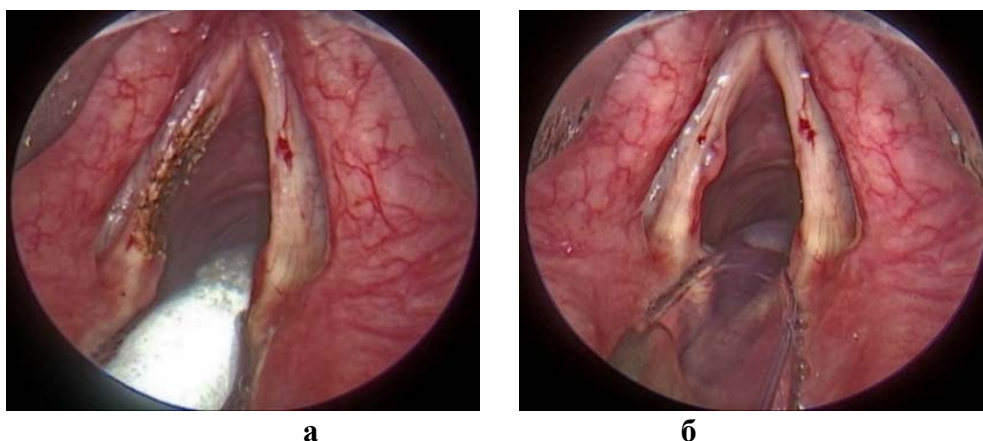
При наличии экспрессии p53 малигнизация произошла в 37,5% случаев, при наличии экспрессии bcl-2 – в 40%, следовательно, степень интраэпителиальной неоплазии при ХГЛ является наиболее значимым показателем в прогнозе малигнизации процесса. ИГХИ для определения принадлежности пациента с ХГЛ к группе высокого риска целесообразно проводить в случаях затруднения определения степени дисплазии.

Метод хирургического лечения пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом. Разработан метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ с авторской комбинацией способов выполнения, заключающийся в удалении всей измененной слизистой оболочки голосовой складки до подслизистого слоя единым блоком, учитывая мультифокальный рост опухоли, позволяющий элиминировать хронический воспалительный процесс в гортани. Операция разработана в 2-х вариантах: тип 1 – субэпителиальная хордэктомия: выполнение резекции слизистой оболочки голосовой складки до субэпителиального слоя с сохранением собственной пластинки с последующим патогистологическим анализом удаленного материала; тип 2 – сублигаментальная хордэктомия : выполняется при наличии клинической картины выраженной дисплазии и заключается в резекции эпителия с субэпителиальным слоем до голосовой мышцы, голосовая мышца максимально сохраняется (рисунки 9–11). Описание метода дано в соответствующей инструкции [41–А].

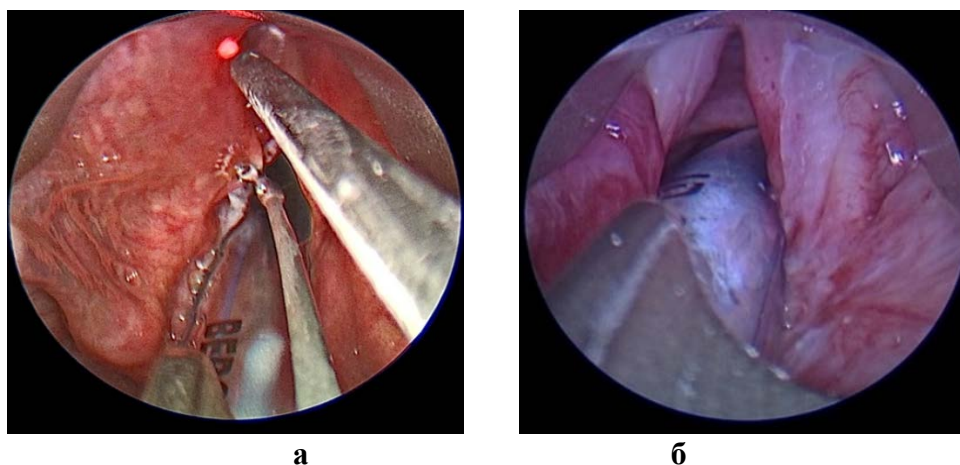


а – тип I; б – тип II

Рисунок 9 – Схема резекции при выполнении хордэктомии, вид сверху (слева), вид сбоку (справа)



а – поражение, подлежащее субэпителиальной хордэктомии; б – объем резекции
 Рисунок 10 – Фото гортани пациента с ХГЛ



а – поражение, подлежащее сублигаментальной хордэктомии,
 б – разметка переднего края резекции
 Рисунок 11 – Фото гортани пациента с ХГЛ

Результаты хирургического лечения пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом с использованием разработанного метода в сравнительном аспекте. С применением разработанного метода хирургически пролечены 46 пациентов (группа 1) с морфологически верифицированным диагнозом ХГЛ. Не отмечено случаев интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений, пребывание в стационаре после операции составило от 1 до 3 дней, среднее значение и медиана – 2 дня.

Группа сравнения (группа 2, n=54) представлена пациентами с аналогичным диагнозом, получившими стационарное лечение в Гомельской областной клинической больнице до внедрения разработанного метода в

соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» от 01.06.2017 г. Лечение пациентов заключалось преимущественно в проведении курсов антибактериальной терапии, 24 (44,4%) пациентам проведено хирургическое лечение: удаление участков измененной слизистой. Хирургическое лечение проводилось под эндотрахеальным наркозом, видеоассистированное. Время пребывания в стационаре составило от 4 до 25 дней (в среднем 12,8 койко-дней), большинство пациентов (n=32, 57,4%) находились в стационаре от 11 до 15 дней ($p < 0,001$ в сравнении с основной группой). Необходимо отметить, что столь длительное время пребывания в стационаре было вследствие отсутствия разработанных в настоящем исследовании алгоритмов диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и системы профилактики пациентов с ХГЛ.

Нами был направлен запрос на всех пациентов основной и контрольной групп в Белорусский канцер-регистр для проверки наличия у них ЗНО гортани. По данным канцер-регистра злокачественные новообразования гортани диагностированы у 1 (2,2%) пациента основной группы и у 10 (18,5%) пациентов контрольной ($p = 0,022$); у всех злокачественный процесс диагностирован в течение полугода (6 мес.) после завершения стационарного лечения.

Таким образом, разработанный метод лечения пациентов с ХГЛ (пахидермия лейкоплакия, дисплазия) не имеет осложнений, снижает в 8,4 раза (с 18,5% до 2,2%, $p = 0,022$) число случаев малигнизации процесса по сравнению с проведением стационарного лечения стандартными методами и при проведении диагностических и лечебных мероприятий, в соответствии с разработанными в настоящем исследовании алгоритмами и методами, в 6 раз уменьшает время, проведенное в стационаре. Это позволяет использовать его в качестве метода хирургического лечения пациентов с ХГЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

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. Выявлен

рост заболеваемости в IV стадии – в 2,08 раз (среди трудоспособного населения – в 1,82 раза) при общем росте заболеваемости с 5,5 до 7,3 на 100 000 населения. Во всех областях заболеваемость увеличилась в 1,2–1,3 раза, что свидетельствует о проблемах несвоевременной диагностики и диспансеризации пациентов с предраковыми заболеваниями гортани. Доля вновь выявленных случаев ЗНО гортани в Республике Беларусь с 2000 по 2019 г. в III–IV стадиях, требующих удаления органа голосообразования, остается на высоком уровне: 56,5% в 2000–2004 гг. и 51,3% в 2015–2019 гг., отношение смертности к заболеваемости в Беларуси – 57,5% (данные GLOBOCAN 2020) [1–А; 2–А; 11–А–16–А; 24–А; 37–А].

2. Причинами поздней диагностики рака гортани являются отсутствие информированности населения относительно симптомов ЗНО и предраковых заболеваний гортани и преимуществ его выявления в ранних стадиях, поскольку пациенты обратились к врачу, имея симптомы заболевания от 1 до 98 мес. (Me 20 мес.); отсутствие или недостаточная настороженность врачей других специальностей относительно симптоматики рака гортани, поскольку 30% пациентов наблюдались у других специалистов, которые должны были направить пациентов к врачу-оториноларингологу; отсутствие или формальное проведение медосмотров, поскольку все пациенты обратились к врачу самостоятельно, а у 64% были характерные симптомы более года и заболевание могло быть выявлено при неформальном проведении профосмотров; отсутствие скрининга злокачественных и предраковых заболеваний гортани, поскольку 39% пациентов обратились к врачу с поздними стадиями заболевания, а активный скрининг позволил бы выявить заболевание на ранних стадиях рака или на этапе предрака гортани [1–А; 17–А–20–А; 23–А; 24–А].

3. На основании анализа данных эпидемиологического исследования и собственных клинических исследований определена целевая популяция для скрининга ЗНО и ПЗЗ гортани: жители города и сельской местности вне зависимости от пола в возрасте 40 и более лет, поскольку наибольшее значение относительного риска заболеть раком гортани соответствует возрастной группе 40 лет и более в сравнении с возрастной группой до 40 лет и достигает 178,6 (95% ДИ 171,3–186,2, $p < 0,001$). Тестом для скрининга ЗНО и ПЗЗ гортани является изменение голоса различного характера и выраженности, выявленное у 100% (95% ДИ 92,5–100%) пациентов с морфологически верифицированным диагнозом рак гортани [1–А; 8–А; 9–А; 11–А; 13–А; 15–А; 16–А; 18–А–20–А; 23–А; 24–А; 40–А; 41–А; 44–А].

4. Установлено, что из пациентов, состоящих под медицинским наблюдением у врача-оториноларинголога, которым в рамках проспективного исследования была выполнена биопсия (n=47), у 51% (n=24) выявлены ЗНО (n=4) или ПЗЗ гортани с выраженной интраэпителиальной неоплазией МПЭ (n=20). Пациенты с выявленной указанной патологией состояли под медицинским наблюдением от 1 до 27 лет (в среднем 7,5 года), получали курсы антибактериальной терапии от 1 до 30 (в среднем 9,8 курса), 15 пациентов получали стационарное лечение, в среднем 2,4 раза, 9 пациентам была выполнена биопсия и удаление гиперплазированных участков слизистой оболочки, все это свидетельствует о неудовлетворительном состоянии в медицинской профилактике, диагностике и лечении ХГЛ [3-А-6-А; 8-А; 10-А; 12-А; 17-А-19-А; 21-А; 22-А; 26-А; 28-А-30-А; 34-А-36-А; 41-А; 42-А].

5. 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. По данным Управления здравоохранения облисполкома Гомельской области, за первые 4 мес. работы в соответствии с инструкцией, в Гомельской области выявлено в 2,2 раза больше случаев ЗНО гортани, чем за аналогичный период времени до внедрения разработанного алгоритма. Максимальные результаты планируется получить после однократного анкетирования всей целевой аудитории и распространения мероприятий по информированию населения на всю Республику Беларусь [17-А; 19-А; 20-А; 23-А; 24-А; 40-А; 44-А; 45-А].

6. 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. Оценочные расчеты результативности разработанного алгоритма на данных пилотного региона показали, что его внедрение позволит выявить пациентов с ЗНО и выраженной интраэпителиальной неоплазией МПЭ (high grade) гортани, составляющих в настоящее время 39% (95% ДИ 27-53%) из всех, состоящих под медицинским наблюдением с диагнозом ХГЛ [3-А; 6-А-9-А; 12-А; 15-А; 17-А; 19-А-21-А; 23-А-25-А; 27-А; 31-А-37-А; 39-А; 40-А; 45-А].

7. Определены маркеры степени риска малигнизации в диагностике потенциально злокачественных заболеваний гортани – наличие экспрессии p53 и bcl-2 в ядрах эпителиальных клеток. При иммуногистохимическом исследовании в группе пациентов с ХГЛ с интраэпителиальной неоплазией МПЭ low grade экспрессия p53 в ядрах эпителиальных клеток выявлена в 7 (23%) случаях из 30, в группе с дисплазией high grade – в 17 (81%) из 21 случая ($p=0,005$). В группе пациентов с интраэпителиальной неоплазией МПЭ low grade число случаев экспрессии bcl-2 составило 13%, high grade – 76% случаев ($p<0,001$). Риск малигнизации при наличии и отсутствии экспрессии p53 составил 38% и 7% соответственно, ОР=5,4 (95% ДИ 3,9–7,4; $p=0,015$), при наличии и отсутствии экспрессии bcl-2 – 40% и 10%, ОР=4 (95% ДИ 2,8–5,8; $p=0,019$), при интраэпителиальной неоплазией МПЭ high grade – 48%, при low grade – 3%, ОР=16 (95% ДИ 11,4–22,4; $p<0,001$). Проведение ИГХИ необходимо дополнительно в случаях затруднения точного определения степени поражения МПЭ [8–А; 12–А; 17–А–21–А; 23–А; 24–А; 35–А; 36–А; 40–А; 42–А].

8. Разработанный метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ с авторской комбинацией способов выполнения, заключающийся в удалении всей измененной слизистой оболочки голосовой складки до подслизистого слоя единым блоком, с учетом мультифокального роста опухоли, уменьшает число случаев малигнизации процесса в 8,4 раза (с 18,5 до 2,2%, $p=0,022$) по сравнению со стационарным лечением в соответствии с клиническим протоколом («Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» от 01.06.2017 г.), что является третичной медицинской профилактикой рака гортани. Проведение диагностики и лечения в соответствии с разработанными алгоритмами и методами снижает среднее время пребывания в стационаре в 6 раз ($p<0,001$) [17–А–20–А; 22–А; 24–А; 38–А; 39–А–41–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Скрининг злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний гортани следует проводить в целевой аудитории: лица независимо от пола и места жительства 40 лет и более. В качестве метода скрининга следует использовать анкетирование, в качестве тестов для скрининга – следующие клинические проявления: изменение голоса различного характера и выраженности (любые нарушения голоса) в течение 1 мес. и более и наличие кашля, не связанного с воспалительными

заболеваниями дыхательных путей в течение 1 мес. и более [20–А; 23–А; 24–А; 40–А; 44–А].

2. Пациенты с симптомами ЗНО и ПЗЗ гортани вне зависимости от того, выявлены они в результате скрининговых мероприятий или самостоятельно, обратились вследствие информирования, должны быть направлены к врачу общей практики с последующей маршрутизацией в соответствии с разработанным алгоритмом, содержащимся в Инструкции, утвержденной приказом Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 28.04.2022 № 572 [40–А; 45–А].

3. Врач-оториноларинголог, при направлении к нему пациента с подозрением на заболевания гортани, должен провести диагностику (и дифференциальную диагностику форм хронического ларингита) и лечение в соответствии с алгоритмом, изложенным в Инструкции, утвержденной приказом № 572 Министерством здравоохранения Республики Беларусь [40–А; 45–А]. Для забора биологического материала использовать усовершенствованный зонд гортанный комбинированный [43–А].

4. Диагноз «хронический гиперпластический ларингит» должен быть верифицирован морфологически. Морфологическая верификация должна быть выполнена в соответствии с разработанной Инструкцией [42–А].

5. Для оценки риска малигнизации процесса у пациентов с ХГЛ в заключении патоморфологического исследования необходимо указывать наличие и степень интраэпителиальной неоплазии МПЭ в соответствии с разработанной инструкцией. При затруднении в точном определении степени неоплазии в образцах слизистой оболочки гортани необходимо проводить иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии маркеров p53 и bcl-2 [21–А; 42–А].

6. Лечение пациентов с ХГЛ при наличии интраэпителиальной неоплазии МПЭ необходимо проводить с использованием разработанного хирургического метода, изложенного в Инструкции [41–А], который заключается в полном удалении всей измененной слизистой оболочки голосовой складки до подслизистого слоя единым блоком, с учетом мультифокального роста опухоли. Данный метод позволяет элиминировать хронический воспалительный процесс в гортани и предотвратить процессы малигнизации [21–А; 22–А; 41–А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монографии

1–А. Шляга, И. Д. Рак гортани, гортаноглотки, корня языка : монография / И. Д. Шляга, В. В. Татчихин, Е. П. Медведева. – Гомель : ГомГМУ, 2008. – 228 с.

Статьи в научных изданиях

2–А. Шляга, И. Д. Актуальные вопросы патологии гортани / И. Д. Шляга, Т. В. Сатырова // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 2. – С. 29–34. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2006-3-2-5>

3–А. Анализ микробиоты верхних дыхательных путей у пациентов Гомельского региона / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 12–14.

4–А. Микозы верхних дыхательных путей: современное состояние проблемы / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, В. А. Осипов, Н. И. Шевченко, С. В. Жаворонок // Медицинская панорама. – 2008. – № 3. – С. 64–66.

5–А. Шляга, И. Д. Современное состояние микозов в оториноларингологии в Республике Беларусь / И. Д. Шляга, В. П. Ситников // ARS MEDICA. – 2009. – № 2 (12). – С. 151–153.

6–А. Шляга, И. Д. Ларингомикозы. Диагностика и лечение / И. Д. Шляга // ARS MEDICA. – 2009. – № 2 (12). – С. 148–150.

7–А. Гранулематоз Вегенера в практике оториноларинголога / В. П. Ситников, И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Е. С. Ядченко // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 2. – С. 151–155. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2010-7-2-32>

8–А. Шляга, И. Д. Принципы диагностики микозов в оториноларингологии / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько // Оториноларингология в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 36–40.

9–А. Шляга, И. Д. Актуальность проблемы склеромы дыхательных путей на современном этапе в Гомельском регионе / И. Д. Шляга, Е. С. Ядченко, П. С. Калугина // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4 (13). – С. 58–64.

10–А. Шляга, И. Д. Принципы лечения микозов в оториноларингологии / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Е. С. Ядченко // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 49–53.

11–А. Рак гортани, рак гортаноглотки, рак ротоглотки в Гомельской области: состояние проблемы в 2000–2014 гг. / С. А. Иванов, И. Д. Шляга, С. Н. Богомаз, Р. И. Бривков // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 280–288.

12–А. Шляга, И. Д. Диагностика и лечение ларингомикозов в современных условиях / И. Д. Шляга // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 326–336.

13–А. Шляга, И. Д. Злокачественные опухоли ЛОР-органов в Гомельской области: характеристика контингента заболевших в 1998–2012 гг. / С. А. Иванов, И. Д. Шляга, Г. Л. Грибаева // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 3 (49). – С. 85–91.

14–А. Анализ смертности населения Республики Беларусь от злокачественных опухолей гортани в период 2000–2019 / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. А. Иванов, А. А. Евмененко // Медицинские новости. – 2021. – № 12 (327). – С. 62–66.

15–А. Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований гортани в Беларуси за 2000–2019 гг. / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. А. Иванов, А. А. Евмененко // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 83–92.

16–А. Анализ возрастных показателей заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. А. Иванов, А. А. Евмененко // Вестник ВГМУ. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 65–74.

17–А. Анализ диагностики и лечения хронического гиперпластического ларингита в Республике Беларусь на примере пациентов Добрушского района Гомельской области / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, А. В. Новик, Н. П. Челебиева, А. И. Шалыга // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21, № 4 (119). – С. 73–81.

18–А. Анализ клинических случаев малигнизации хронического гиперпластического ларингита / И. Д. Шляга, А. В. Новик, Н. П. Челебиева, Е. П. Баумане, А. А. Поддубный // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 18–24.

19–А. Анализ случаев злокачественных новообразований гортани в Добрушском районе Гомельской области / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. А. Иванов, А. В. Новик // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 201–211.

20–А. Обоснование целевой аудитории и тестов для скрининга злокачественных новообразований и предраковых заболеваний гортани /

И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, Т. А. Санукевич, Л. В. Мириленко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 422–432.

21–А. Анализ результатов иммуногистохимического исследования биопсийного материала пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, С. Л. Ачинович, Л. В. Мириленко, Т. А. Бич, П. Г. Киселев, И. Ф. Шалыго // Евразийский онкологический журнал. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 60–73.

22–А. Метод хирургического лечения пациентов с хроническим диффузным гиперпластическим ларингитом / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, Т. А. Санукевич, Л. В. Мириленко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 105–115.

23–А. Проблемы ранней диагностики рака гортани, диагностики и лечения предраковых заболеваний гортани и пути их решения [Электронный ресурс] / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, Т. А. Санукевич, Л. В. Мириленко, Я. Ф. Буков // Medline.ru. Биомедицинский журнал. – 2023. – Т. 24, Ст. 83. – С. 1207–1222. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom24/>. – Дата доступа: 29.08.2023.

24–А. Программа ранней диагностики злокачественных и предраковых заболеваний гортани / И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич, Т. А. Санукевич, Л. В. Мириленко // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 10–22.

Материалы конференций, тезисы докладов

25–А. К вопросу о ларингомикозах / И. Д. Шляга, С. В. Жаворонок, Г. В. Малишевская, В. А. Осипов // Научно-практическая конференция по медицинской микологии (IX Кашкинские чтения) : тез. докладов. – [Опубл. в журн.] // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 103–104.

26–А. Шляга, И. Д. Микроэндоларингеальные хирургические вмешательства по данным ЛОР-отделения УГОКБ / И. Д. Шляга, Т. В. Сатырова // Проблемы хирургии в современных условиях : материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 216.

27–А. Шляга, И. Д. Некоторые вопросы совершенствования учебного процесса / И. Д. Шляга // Юбилейная научно-практическая конференция врачей оториноларингологов Республики Беларусь, посвящ. 80-летию кафедры болезней уха, горла, носа БГМУ : материалы конференции, Минск, 10 нояб. 2006 г. – М. : БГМУ, 2006. – С. 90–91.

28–А. Шляга, И. Д. Необходимость внедрения вопросов ЛОР-микологии в учебный процесс И. Д. Шляга // Юбилейная научно-практическая конференция врачей оториноларингологов Республики Беларусь, посвящ. 80-летию кафедры болезней уха, горла, носа БГМУ : материалы конференции, Минск, 10 нояб. 2006 г. – М. : БГМУ, 2006. – С. 88–89.

29–А. Применение препарата кандидиотик в лечении больных с хроническим гиперпластическим ларингитом, осложненным грибковой инфекцией / И. Д. Шляга, Е. С. Ядченко, Д. Д. Редько, А. И. Ярошевич // Актуальные вопросы фармакотерапии в оториноларингологии : материалы IV междунар. белорусско-польской конф. оториноларингологов, Гродно, 25–26 мая 2007 г. / Гродн. гос. мед. ун-т, Гродн. обл. науч.-практ. общество оториноларингологов, Упр. здравоохран. Гродн. облисполкома. – Гродно : ГрГМУ, 2007. – С. 92–95.

30–А. Шляга, И. Д. Исследование местного иммунологического статуса у пациентов с хроническим синуситом и ларингитом / Д. Д. Редько, И. Д. Шляга, И. А. Новикова // Новые технологии в оториноларингологии : материалы VI съезда оториноларингологов Респ. Беларусь, Гродно, 15–16 мая 2008 г. / [редколлегия: А. Ч. Буцель (главный редактор) и др.]. – Минск : Ковчег, 2008. – С. 123–124.

31–А. Микозы верхних дыхательных путей : этиология и лечение / И. Д. Шляга Д. Д. Редько, В. П. Ситников, В.А. Осипов, Н. И. Шевченко, Н. И. // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 18-я итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 26–27 февр. 2009 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2009. – Т. 4. – С. 153–155.

32–А. Шляга И. Д. Микозы верхних дыхательных путей: этиология и лечение / И. Д. Шляга, В. П. Ситников, Д. Д. Редько // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, 9 окт. 2009 г. / редкол. : А. И. Касим [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 172–175.

33–А. Шляга И. Д. Современное состояние микозов в оториноларингологии в Республике Беларусь / И. Д. Шляга, В. П. Ситников // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 65-летию учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, 9 окт. 2009 г. / ред. кол.: А. И. Касим [и др.]. – Гомель, 2009. – С. 169–172.

34–А. Шляга, И. Д. Хронические гиперпластические ларингиты, осложненные грибковой инфекцией: диагностика и лечение / И. Д. Шляга, О. А. Сердюкова, М. М. Петкевич // Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микологии (XII Кашкинские чтения) : тез. докладов. – [Опубл. в журн.] Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 127–128.

35–А. Диагностика и лечение пациентов с папилломатозом гортани и различными формами хронического гиперпластического ларингита / И. Д. Шляга, В. П. Ситников, Д. Д. Редько, Г. И. Вергейчик, Е. С. Ядченко, О.А. Сердюкова, Н. Н. Новикова // Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 20–21 мая 2010 г. – [Опубл. в журн.] Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – Приложение 1 (№ 23). – С. 66–69.

36–А. Шляга, И. Д. Гистологическая диагностика грибковых синуситов и ларингитов / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Н. Н. Новикова // Материалы IX Всероссийского конгресса оториноларингологов, Москва, 8–9 нояб. 2010 г. / под ред. В. Т. Пальчуна. – М., 2010. – С. 229–230.

37–А. Шляга, И. Д. Папилломатоз гортани – современное состояние проблемы в Гомельской области / И. Д. Шляга, В. П. Ситников, С. Н. Колесникова, Д. Д. Редько // Актуальные вопросы детской оториноларингологии : материалы науч.-практ. респ. конф. и 75-летие кафедры оториноларингологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». – Витебск : ВГМУ, 2010. – С. 53–59.

38–А. Шляга И. Д. Комплексный подход в лечении микозов верхних дыхательных путей и уха / И. Д. Шляга, Д. Д. Редько, Е. С. Ядченко // Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы 6-го съезда РБ, Витебск, 29–30 мая 2014 г. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 181–182.

39–А. Сравнительный анализ проведения трахеостомий в УГОКБ за период 2017–2018гг. / И. Д. Шляга, Л. А. Алексеева, Р. М. Беридзе, А. А. Конюшенко // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, 24 окт. 2019 г. / Упр. здравоохранения Гомел. исполкома, Гомел. обл. клин. больница, Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Бугаков [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – С. 133–134.

Инструкции

40–А. 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.

41–А. 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.

42–А. 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.

Патенты на изобретение

43–А. Зонд гортанный комбинированный : пат. ВУ 13144 / Ж. В. Колядич, И. Д. Шляга, М. О. Межейникова, М. О. Барышевич, А. А. Поддубный, Е. А. Стома. – Оpubл. 21.11.2022.

Нормативные документы Министерства здравоохранения Республики Беларусь

44–А. О проведении пилотного проекта по раннему выявлению опухолей головы и шеи : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 24 марта 2021 г., № 310.

45–А. О порядке проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи : М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 28 апреля 2022 г. № 572

РЭЗЮМЕ

Шляга Ірына Дзмітрыеўна

ПЕРАДРАКАВЫЯ ЗАХВОРВАННЯ ГАРТАНІ: ДЫЯГНОСТЫКА, ЛЯЧЭННЕ, МЕДЫЦЫНСКАЯ ПРАФІЛАКТЫКА

Ключавыя словы: гартань, перадракавыя захворванні гартані, хранічны гіперпластычны ларынгіт, злаякасныя новаўтварэнні гартані, біяпсія, марфалогія, імунагістахімія, медыцынская прафілактыка

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з перадракавымі захворваннямі гартані шляхам распрацоўкі і ўкаранення канцэптuallyна новага стандартызаванага падыходу да дыягностыкі, лячэння і медыцынскай прафілактыцы.

Метады даследавання: эпідэміялагічны, клінічны, лабараторны, сацыялагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: выяўленыя прычыны позняй дыягностыкі ЗНУ гартані, дыягностыкі і лячэння перадракавых захворванняў гартані; распрацаваныя і ўкараненыя ў практыку мерапрыемствы па медыцынскай прафілактыцы і раннім выяўленні раку і прадраку гартані. Паказана, што ўкараненне распрацаваных мерапрыемстваў дало магчымасць выявіць у 2,2 разы больш выпадкаў злаякасных новаўтварэнні гартані гартані, чым за аналагічны перыяд часу да ўкаранення. Распрацаваныя мерапрыемствы дазваляюць выявіць пацыентаў з высокай рызыкай развіцця раку гартані і дзісплазію цяжкай ступені, якія складаюць не менш за 27,1% ад усіх пацыентаў, пастаўленых на ўлік з дыягназам хранічны гіперпластычны ларынгіт. Устаноўлена, што імунагістахімічнае даследаванне праводзіцца для вызначэння прыналежнасці пацыента з ХГЛ да групы высокай рызыкі малігнізацыі. У выпадку, калі выклікае цяжасці дакладнае вызначэнне ступені дысплазіі ва ўзятым матэрыяле са слізистой абалонкі гартані, неабходна праводзіць імунагістахімічнае даследаванне з ацэнкай экспрэсіі маркераў P53, bcl-2, Ki-67. Даказана, што распрацаваныя намі метады хірургічнага лячэння пацыентаў з ХГЛ, у 8,4 разы (з 18,5 да 2,2%, $p=0,022$) памяншае колькасць выпадкаў малігнізацыі працэсу ў параўнанні з правядзеннем стацыянарнага лячэння з выкарыстаннем існуючых метадаў.

Рэкамендацыі да прымянення: Пры выбары алгарытму дыягностыкі і лячэння хворых перадракавымі захворваннямі гартані неабходна кіравацца мерапрыемствамі, распрацаванымі для ранняй дыягностыкі і лячэння хворых на рак і перадракавымі захворваннямі гартані.

Вобласць прымянення: отарыналарынгалогія, анкалогія галавы і шыі.

РЕЗЮМЕ

Шляга Ирина Дмитриевна

ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Ключевые слова: гортань, предраковые заболевания гортани, хронический гиперпластический ларингит, злокачественные новообразования гортани, биопсия, морфология, иммуногистохимия, медицинская профилактика

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с предраковыми заболеваниями гортани путем разработки и внедрения концептуально нового стандартизированного подхода к диагностике, лечению и медицинской профилактике.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, лабораторный, социологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: выявлены причины поздней диагностики злокачественные новообразования гортани, диагностики и лечения предраковых заболеваний гортани, определены тесты и целевая популяция для скрининга, разработаны и внедрены в практику меры по медицинской профилактике и раннему выявлению рака и предрака гортани. Показано, что внедрение разработанных мер позволило выявить в 2,2 раза больше случаев злокачественные новообразования гортани. Разработаны диагностические алгоритмы, которые позволяют выявить пациентов с высоким риском развития рака гортани и дисплазией тяжелой степени, составляющих 39% (95% ДИ 27–53%) от всех пациентов, находящихся под наблюдением с диагнозом ХГЛ. Выявлены маркеры высокого риска малигнизации – p53 и bcl-2. Разработан метод хирургического лечения пациентов с ХГЛ с авторской комбинацией способов выполнения, который уменьшает в 8,4 раза (с 18,5% до 2,2%, $p=0,022$) число случаев малигнизации процесса по сравнению с проведением стационарного лечения по существующим протоколам.

Рекомендации по использованию: при выборе алгоритма диагностики и лечения пациентов с предраковыми заболеваниями гортани необходимо руководствоваться разработанными инструкциями по ранней диагностике и лечению пациентов с раком и предраковыми заболеваниями гортани.

Область применения: оториноларингология, онкология головы и шеи.

SUMMARY

Shliaha Iryna Dmitrievna

PRECANCEROUS DISEASES OF THE LARYNX: DIAGNOSIS, TREATMENT, MEDICAL PREVENTION

Key words: larynx, precancerous diseases of the larynx, chronic hyperplastic laryngitis, malignant neoplasms of the larynx, biopsy, morphology, immunohistochemistry, medical prevention

Purpose of the study: to increase the effectiveness of medical care for patients with precancerous diseases of the larynx by developing and implementing a conceptually new standardized approach to diagnosis, treatment and medical prevention.

Research methods: epidemiological, clinical, laboratory, sociological, statistical.

The results obtained and their novelty: we identified the reasons for late diagnosis of laryngeal cancer, diagnosis and treatment of precancerous diseases of the larynx; also we have developed measures for the early detection of cancer and precancer of the larynx and put all mentioned above into practice. It was shown that the implementation of the developed measures made it possible to identify 2.2 times more cases of laryngeal cancer than during the same period of time before implementation. The developed measures make it possible to identify patients with a high risk of developing laryngeal cancer and severe dysplasia, constituting no less than 27.1% of all patients registered with a diagnosis of CHL. It has been established that an immunohistochemical study is carried out to determine whether a patient with CHL belongs to a group at high risk of malignancy. If it is difficult to accurately determine the degree of dysplasia in samples of the laryngeal mucosa, it is necessary to conduct an immunohistochemical study assessing the expression of markers p53, bcl-2, Ki-67. It has been proven that the method we developed for surgical treatment of patients with CHL reduces by 8.4 times (from 18,5% to 2,2%, $p = 0,022$) the number of cases of malignancy of the process compared with inpatient treatment using existing methods.

Recommendations for use: When choosing an algorithm for diagnosing and treating patients with precancerous diseases of the larynx, it is necessary to be guided by the measures developed for the early diagnosis and treatment of patients with cancer and precancerous diseases of the larynx.

Area of application: otorhinolaryngology, head and neck oncology.

Научное издание

ШЛЯГА Ирина Дмитриевна

**ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОРТАНИ:
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

по специальности 14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Подписано в печать 05.03.2024.

Формат 60×84/16. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,24. Тираж 60 экз. Заказ № 165.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.