

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
імені проф. О. С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

Лешак Віталій Іванович

УДК: 616.327.2-006.6:616.988

**РОЛЬ ВІРУСУ ЕПШТЕЙНА-БАРР У ФОРМУВАННІ ГРУП
РИЗИКУ НА РАК НОСОГЛОТКИ**

14.01.19 «Оториноларингологія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Попович Василь Іванович

Івано-Франківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедрою оториноларингології
та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Лукач Ервін Венцілович

ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка
НАМН України", керівник відділу онкопатології

доктор медичних наук, професор

Пухлик Сергій Михайлович

Одеський національний медичний університет,
завідувач кафедри оториноларингології

Захист відбудеться «__» _____ 2018р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна буде ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «__» _____ 2018р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук

В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на досягнення медицини, проблема своєчасної діагностики раку носоглотки (РН) залишається досить актуальною, адже у 80-90% випадків, хвороба діагностується тільки на III-IV ст. (національний канцреєстр, 2016; Лукач Е.В., 2014; Tsang С.М. та ін., 2015; Su-Mei Cao., 2011). До того ж, у 80% хворих діагностуються регіонарні л/в при поступленні на стаціонарне лікування, з них у 40% відмічається двобічне ураження, а в 50% метастази в лімфатичні вузли шії є першою ознакою хвороби (Белоусова Н.В., 2010; Arnold S., 2016).

Традиційно для діагностики РН виділяються 3 групи симптомів: 1-а група – симптоми, зумовлені наявністю пухлини носової частини глотки; 2-а група – симптоми, пов'язані з пухлинною інфільтрацією оточуючих носоглотку анатомічних зон і 3-я – з наявністю метастатичного ураження (Su-Mei Cao, 2011). Жоден з цих симптомів не може вважатись раннім, що створює об'єктивні умови для пізньої діагностики РН. На додаток до цього, в літературі не описані передракові стани, які дозволили б виділити критерії для формування груп ризику виникнення РН.

Увагу дослідників привернув зв'язок між недиференційованою формою РН (тип III за класифікацією ВООЗ), що складає від 60% до 70% усіх морфологічних варіантів РН, та герпес вірусом IV-го типу – вірус Епштейна-Барр (ВЕБ). Титр IgG до оболонкового (VCA p-18 – virus capsid antigen) та ядерного (NA-1 – nuclear antigen) антигенів ВЕБ у пацієнтів з недиференційованою формою РН значно перевищує норму: так, у 95% спостережень титри IgG становлять вище 100 мо/мл (норма до 20 мо/мл) (Ho-Sheng Lin, John D Dingell, 2009).

ВЕБ відноситься до лімфотропних вірусів і має властивість персистувати в клітинах лімфоїдної системи протягом тривалого часу, зокрема і в носоглотковому мигдалику, викликаючи симптоми хронічного назофарингіту (Гарюк Г.И., 2010). ХН, широко описаний в літературі як нозологічна одиниця, що часто зустрічається у дитячого населення, зокрема аденоїдит. Починаючи з підліткового віку, наступають інволютивні зміни глоткового мигдалика, у зв'язку з чим знижується інтерес дослідників до даної проблеми. Як наслідок, наукових робіт, що присвячені ХН у дорослих досить мало, відповідно і недостатня увага клініцистів до даної проблеми (Пухлик С.М., 2017; Ковалик А.П., 2014; Заболотний Д.І., 2009; Яшан О.І. 2011; Безшапочний С.Б. 2011). Ймовірно, підґрунтям для виникнення метаплазії тканин носоглотки, є тривале хронічне запалення носоглоткового мигдалика та прилеглих тканин з персистенцією високоонкогенного ВЕБ в них. Отже, відсутність специфічних

маркерів для РН та відсутність групи ризику по РН є чи не основною причиною пізньої діагностики хвороби. Враховуючи асоціацію ВЕБ з РН та його тропність до лімфоїдної тканини з можливістю персистувати в носоглотковому мигдалику, було висунуто припущення про можливість використання цієї закономірності у хворих на ХН, шляхом вивчення клініко-серологічних особливостей, для виявлення критеріїв формування групи ризику хворих на РН.

Зв'язок з науковими програмами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського НМУ: «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів». Державний номер 0113U008224.

Мета дослідження: підвищення ефективності ранньої діагностики раку носоглотки шляхом розробки критеріїв формування груп ризику

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні задачі:

1. Вивчити клініко-ендоскопічні особливості перебігу раку носоглотки та хронічного назофарингіту у дорослих в залежності від титру антитіл до Епштейна-Барр вірусу
2. Дослідити особливості серологічних показників у хворих на хронічний назофарингіт та рак носоглотки.
3. Вивчити морфологічні особливості тканин носоглотки у хворих на хронічний назофарингіт та рак носоглотки.
4. Провести порівняльну оцінку клініко-ендоскопічних, серологічних та морфологічних особливостей у хворих на хронічний назофарингіт, рак носоглотки та визначити критерії формування груп ризику на рак носоглотки.
5. Оцінити ефективність впровадження формування груп ризику на рак носоглотки.

Об'єкт дослідження:

Хронічний назофарингіт, рак носоглотки.

Предмет дослідження:

Клініко-ендоскопічні прояви ХН та РН, даних серологічного дослідження до ВЕБ (титр IgG VCA p-1, EBNA-1) та морфологічного дослідження.

Методи дослідження: клінічні, серологічні, патоморфологічні, статистичні.

Наукова новизна:

Доповнено наукові дані на основі комплексу клініко-лабораторних досліджень клінічного перебігу хронічного назофарингіту у дорослих в залежності від титру Ig G VCA p-1 та NA-1 ВЕБ, що підтверджується більш частою появою симптомів постназального затікання (53.1%), дисфункції

слухової труби (12.5%), тривалого субфебрилітету (21.9%), лімфаденопатії задньошийної групи лімфатичних вузлів (40.6%) та гіпертрофії носоглоткового мигдалика (53.1%) у пацієнтів з високими титрами (≥ 100 мо/мл).

Доповнено наукові дані про патоморфологічні зміни тканин носоглотки у хворих на хронічний назофарингіт із високими титрами Ig G VCA p-1, NA-1 ВЕБ (≥ 100 мо/мл), що підтверджується структурною перебудовою тканин у вигляді метаплазії у 72%, кістоутворення у 53.1, койлоцитозу в 87.3% та дифузно-вогнищевого склерозу у 64.5%.

Вперше визначені критерії формування групи ризику на рак носоглотки: постназальне затікання, дисфункція слухової труби, дві і більше скарги загального характеру, тривалий субфебрилітет, анамнез захворювання три і більше років, лімфаденопатія по задньому краю кивального м'яза, гіпертрофія тканин носоглотки та високі титри IgG до VCA p-18 та NA-1 ВЕБ (≥ 100 мо/мл), що підтверджується покращенням ранньої діагностики РН на 16.3%.

Практичне значення:

Розроблені клінічні критерії формування групи ризику на рак носоглотки: постназальне затікання, порушення носового дихання, тривалий субфебрилітет, збільшення шийних лімфатичних вузлів, тривалим анамнез більше 3-х років, є підставою для скерування до отоларинголога для подальшого обстеження

Запропоновано та впроваджено у пацієнтів із клінічними критеріями групи ризику на РН визначення IgG до VCA p-18 та NA-1 антигенів ВЕБ

Запропоновано та впроваджено у пацієнтів, в яких виявлені клінічні критерії характерні для групи ризику на РН та визначені високі титри (більше 100 МО/мл) IgG до VCA p-18 та NA-1 антигенів ВЕБ, проведення ендоскопічного обстеження носоглотки та прицільної біопсії.

Розроблено алгоритм діагностичних заходів у пацієнтів з наявністю критерії формування групи ризику на РН для різних рівнів надання медичної допомоги, який впроваджено в практику в ЗОКЛ ім. А. Новака, Івано-Франківському клінічному онкологічному диспансері та в Івано-Франківській клінічній обласній лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим самостійним науковим дослідженням автора, що втілює оригінальні наукові ідеї й задуми. За допомогою наукового керівника складена програма та концепція дослідження. Дисертант самостійно провів пошук джерел науково-патентної інформації у відповідності з темою дисертації, особисто визначив обсяг необхідних досліджень, обстежував всіх пацієнтів, особисто розробив індивідуальні карти спостереження для систематизації отриманих даних і можливості їх аналітичної і статистичної обробки, формулювання висновків й

практичних рекомендацій, здійснено впровадження отриманих даних в практику. Автором самостійно здійснена підготовка публікацій до друку та матеріалів доповідей на наукових конференціях, засіданнях ЛОР-товариства і з'їзді отоларингологів. Автором не було використано результатів та ідей співавторів публікацій.

Результати впровадження в практику.

Завдяки впровадженню в практику критеріїв формування групи ризику на РН для різних рівнів надання медичної допомоги населенню, вдалося значно покращити показники ранньої діагностики РН, що дозволить, відповідно підвищити показники п'ятирічного виживання даних хворих.

Апробація результатів дисертації:

Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на наступних науково-практичних конференціях, з'їздах: XI З'їзд оториноларингологів України, Судак 17-19 травня 2010р., виступ: «Роль вірусу Епштейн-Барр в етіології хронічних епіфарингітів»; Щорічна традиційна осіння конференція українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів з міжнародною участю, Київ 25-28 вересня 2011р., виступ: «Імунологічні маркери раку носоглотки»; Щорічна традиційна весняна конференція українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів, Судак 20-22 травня 2012р., виступ: «Нові методичні підходи до ранньої діагностики раку носоглотки»; Щорічна традиційна осіння конференція українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів, Тернопіль 23-25 вересня 2012р., виступ: «Динаміка захворюваності і ранньої діагностики хворих на злоякісні пухлини носоглотки в Івано-Франківській області за 2002-2011 роки»; Щорічна традиційна весняна конференція українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів, Севастополь 20-21 травня 2013р., виступ: «Роль імунологічних маркерів в діагностиці раку носоглотки»; XII З'їзд оториноларингологів України, Львів 18-20 травня 2015р., виступ: «Впровадження методики ранньої діагностики раку носоглотки».

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них 2 – у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз, 3 – у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, і 2 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках машинописного тексту і складається із титульного аркушу, анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку

використаних джерел, який містить 129 посилань, у тому 61 кирилицею та 68 – латиницею. Роботу ілюстровано 27 таблицями та 43 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для вирішення поставлених завдань нами було обстежено та проаналізовано 108 хворих з ХН та 30 хворих із встановленим діагнозом РН.

Були використані наступні методи:

- клінічні (скарги, анамнез, ЛОР-статус);
- інструментальні (ендоскопічний огляд носа та носоглотки за методикою Штамбергера):

- серологічні – виявлення специфічних імуноглобулінів Ig G до оболонкового (VCA p-18) та до ядерного (NA-1) антигенів ВЕБ проводилось за допомогою імуноферментного методу. Метод є кількісним і базується на технології ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Обстеження виконані в сертифікованій лабораторії «Астра-Діа» № РВ-0045-15;

- морфологічні дослідження біоптату з носоглотки. Гістологічні препарати досліджувались світлооптично на мікроскопі Leica DME при збільшенні x40, x100, x200, x400 і x1000. Мікрофотографування забарвлених зрізів здійснювали за допомогою цифрової фотокамери "Nikon P5100" та системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів [Пат. 17273 Україна, МПК G01N 13/00. Пристрій для отримання мікроскопічного зображення гістологічних препаратів: Пат. 17273 Україна, МПК G01N 13/00/ Багрій М. М., Михайлюк І. О., Голубев В. Г. – № u200603466; Заявл. 30.03.2006; Опубл. 15.09.2006; Бюл. № 9, 2006 р.]. Морфометричне дослідження проводили за допомогою вище вказаної системи отримання цифрових зображень гістопрепаратів і морфометричної програми Image Tool 3,0 for Windows.

- Статистичний обрахунок та аналіз даних виконувався із використанням статистичних непараметричних критеріїв, проводилось попарне порівняння заданих груп шляхом побудови таблиць спряженості та оцінки значущості міжгрупових відмінностей за допомогою точного критерію Фішера програмах «STATISTICA 6.0».

Використовуючи закономірність високої асоціації РН з ВЕБ та методику кількісного визначення Ig G до оболонкового (VCA p-18) та до ядерного (NA-1) антигенів ВЕБ, хворі на ХН були розділені на три підгрупи, залежно від їх рівня, з метою виявлення особливостей перебігу ХН в залежності від рівня

активності ВЕБ інфекції. Даний розподіл хворих виконаний, після попереднього обстеження хворих з РН, у яких в 27 (90%) випадків виявлено Ig G до VCA ВЕБ вище 100 мо/мл. Так, до I підгрупи включено 22 (20.4%) хворих на ХН у яких серологічні показники до ВЕБ не перевищували лабораторну норму (Ig G до VCA та до NA ВЕБ < 20 мо/мл). В II підгрупу включено відповідно 54 (50%) хворих з ХН, у яких був виявлений підвищений титр Ig G до VCA та до NA ВЕБ в межах 20-100 мо/мл. III підгрупу складали 32 (29.6%) хворих на ХН з високою активністю ВЕБ інфекції, про що свідчать високі титри імуноглобулінів Ig G (Ig G до VCA та до NA ВЕБ вище 100 мо/мл).

Результати дослідження і їх обговорення.

При детальному аналізі суб'єктивних та об'єктивних клінічних проявів, серологічних та морфологічних ознак хронічного назофарингіту різних підгруп, в порівнянні з групою хворих на рак носоглотки вдалося виділити ряд кореляційних зв'язків, що дозволило створити критерії формування групи ризику на РН та відповідні діагностичні кроки.

Зокрема, в процесі дослідження, у пацієнтів з хронічним назофарингітом III підгрупи, достовірно частіше виявлялись клінічні ознаки, характерні для групи хворих на рак носоглотки, в порівнянні з групами хворих на ХН, де титри антитіл були меншими або в межах норми. Серед скарг потрібно виділити симптоми постназального затікання та закладання вуха, що значно частіше зустрічається у хворих на хронічний назофарингіт з високими титрами IgG до ВЕБ (табл. 1).

Слід також підкреслити наявність великої кількості пацієнтів (40,6%) в 3 підгрупі, у яких виявлено наявність комбінації двох або більше симптомів загального характеру, таких як: загальна слабкість, втомлюваність, знижена працездатність, відчуття «розбитості».

Пальпаторно, лімфаденопатію шийних лімфовузлів виявлено у 40,6% пацієнтів з ХН III підгрупи, значно нижчим цей показник був у пацієнтів з ХН I та II підгруп (9% та 7,4%, відповідно).

Таблиця 1

Частота скарг хворих залежно від величини титрів антитіл до ВЕБ

Скарги	Групи				P
	хронічний назофарингіт			рак носоглотки, n=30	
	I підгрупа, n=22	II підгрупа, n=54	III підгрупа, n=32		
Відчуття першіння, «комка» в горлі	14 (63,6%)	36 (69,2%)	25 (78,1%)	26 (86,6%)	0,58
Синдром постназального затікання	7 (31,8%)	19 (36,5%)	17 (53,1%)	12 (40,0%)	0,049
Відчуття закладання вуха / зниження слуху	1 (4,5%)	3 (5,7%)	4 (12,5%)*	5 (16,7%)	0,04
Тривалий субфебрилітет	2 (9%)	4 (7,04%)	7 (21,9%)*	7 (23,3%)	0,043
≥2 симптомів загального характеру	1 (4,6%)	5 (9,3%)	13 (40,6%)*	8 (26,7%)	0,00014

Примітки: * - достовірність різниці між III і I підгрупою та III і II підгрупою

З анамнезу хвороби обстежуваних також виявлено більш тривалий перебіг хвороби в пацієнтів з ХН III підгрупи 3.8 років, проти 1.9 та 2.1 роки в I та II підгрупах відповідно.

При проведенні ендоскопічного дослідження у всіх пацієнтів з ХН виявлено гіперемію слизової оболонки носової частини глотки. У хворих на хронічний назофарингіт I та II підгруп виділення мали переважно слизовий характер (в 27,2% та 25,9% випадків, відповідно), а слизово-гнійні – лише у 18,1% та 11,1% хворих, відповідно. Натомість, у пацієнтів з ХН та високими титрами Ig G до ВЕБ переважали слизово-гнійні виділення (37,5% випадків), виділення слизового характеру виявлено у 28,1% хворих. В 44-х хворих з ХН (40,7% випадків) виявлена гіперплазія ГМ. Кількість випадків гіперплазії переважали в III підгрупі хворих на ХН. Зокрема, гіперплазію ГМ виявлено у 53,1% хворих III підгрупи, проти 27.2% та 37.1% в I та II підгрупах відповідно (таб.2).

Таблиця 2
Ендоскопічні клінічні ознаки хронічного назофарингіту

Ознака		I підгрупа n=22 (100%)	II підгрупа n=54 (100%)	III підгрупа n=32 (100%)
Гіперемія слизової оболонки		22 (100%)	54 (100%)	32 (100%)
Характер виділень	слизовий	8 (36.4%)	17 (31.5%)	9 (28.1%)
	Слизово-гнійні	3 (13.6%)	12 (22.2%)	12 (37.5%)
Гіперплазія носоглоткового мигдалика	I ст.	5 (22.7%)	17 (31.5%)	5 (15.6%)
	II ст.	1 (4.5%)	3 (5.6%)	12 (37.5%)*
шийна лімфаденопатія		2 (9%)	4 (7.4%)	13 (40.6%)*

Примітки: * - достовірність різниці між III і I підгрупою та III і II підгрупою

У хворих на ХН та високими титрами IgG (≥ 100 мо/мл) до капсидного та нуклеарного антигенів ВЕБ, в порівнянні з хворими на ХН з титрами антитіл до ВЕБ, які відповідають нормі та з титрами даних антитіл в межах 20-100 мо/мл, достовірно частіше виявляються і морфологічні зміни, які було виявлено в патоморфологічному матеріалі хворих на РН, взятих з місць на межі раку та видимо здорової тканини. (табл. 3).

Таблиця 3
Морфологічні особливості біоптату носової частини глотки у хворих залежно від титру антитіл до ВЕБ

Морфологічна ознака	Групи			
	хронічний назофарингіт			рак носоглотки, n=21
	I підгрупа, n=6	II підгрупа, n=20	III підгрупа, n=32	
Метаплазія	0 (0%)	1 (5,0%)	23 (72,0%)*	18 (85,7%)
Кістоутворення	0 (0%)	2 (10,0%)	17 (53,1%)*	13 (61,9%)
Койлоцитоз	1 (16,7%)	5 (25,0%)	28 (87,3%)*	14 (66,7%)
Дифузно-осередковий склероз	2 (33,3%)	4 (20,0%)	21 (65,6%)*	18 (85,7%)

Примітки: * - достовірна статистична різниця між хворими на ХН II та III підгруп

Зокрема, у III підгрупі, у гіперплазованих глоткових мигдаликах спостерігається осередкова метаплазія поверхневого респіраторного епітелію у багат шаровий плоский незроговілий (у 72% хворих); кістоутворення з формуванням справжніх кіст і псевдокіст (у 53,1%), внаслідок проникнення слизистого секрету у лімфоїдну тканину; койлоцитоз поверхневого епітелію і епітелію кіст (у 87,3%); дифузно-осередковий склероз, який корелює з ангиоматозом в 65,6% випадків; поява поодиноких інтраепітеліальних широко протоплазматичних лімфоцитів.

При проведенні мікрвимірювань респіраторний епітелій в групі ХН III підгрупи є псевдобагат шаровим циліндричним війчастим висотою $57,42 \pm 2,63$ мкм. У деяких ділянках покривний епітелій пронизаний емігруючими з лімфоїдної тканини лімфоцитами. Їхня кількість є варіабельною та невеликою, що є проявом лімфоепітеліального симбіозу. У окремих випадках аденоїдних вегетацій ВЕБ-етіології серед інтраепітеліальних лімфоцитів зустрічаються атипові клітини з широкою базофільною цитоплазмою за типом широкопротоплазматичних лімфоцитів, які властиві Епштейна-Барр вірусній інфекції.

Поверхня гіперплазованих глоткових мигдаликів є нерівною, формує заглиблення (крипти), які вкриті аналогічним епітелієм. На окремих ділянках призматичний епітелій метаплазується в багат шаровий плоский незроговілий (рис.1). Висота метаплазованого епітелію складає $86,34 \pm 7,89$ мкм. Метаплазія поверхневого епітелію є морфологічним маркером хронічного запалення.

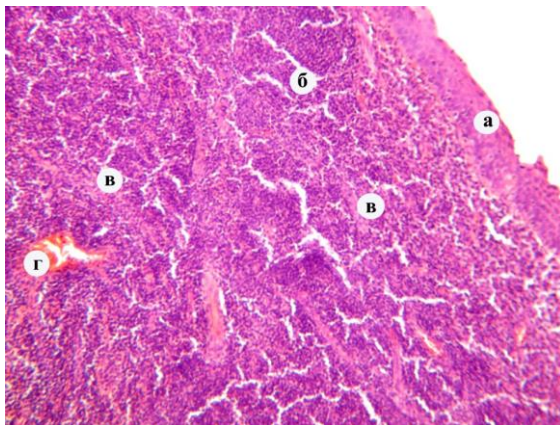


Рис. 1. Метаплазія покривного епітелію.

а – метаплазований багат шаровий плоский незроговілий епітелій, б – парафолікулярна лімфоїдна тканина, в – осередки склерозу, г – посткапілярна венула.

Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок. 10, об. 20.

В групі РН структурна перебудова покривного епітелію більш виражена, зокрема розростання носоглоткового раку в усіх досліджених випадках вкриті метаплазованим багат шаровим плоским незроговілим епітелієм висотою від

45,56 до 247,61 мкм (в середньому – $130,9 \pm 58,9$ мкм). Епітеліоцити з широкою еозинофільною цитоплазмою, розташовані переважно компактно. Ядра клітин збільшені, округлі й овальні, гомогенні, з чіткою візуалізацією ядерця. У товщі епітеліального пласта візуалізується переважно невелика кількість лімфоїдних елементів дифузного характеру.

Збільшення кількості інтраепітеліальних лейкоцитів супроводжується дисконтакцією епітеліоцитів покривного епітелію, іноді надто вираженою, що призводить до дегенеративних змін і завуальованості епітеліоцитів на фоні лейкоцитарної інфільтрації.

Характерною особливістю гіпертрофованих глоткових мигдаликів в III підгрупі в порівнянні з групою ХН I та II підгруп є наявність різного розміру та форми кістозних утворів у товщі лімфоїдної тканини (рис. 2).

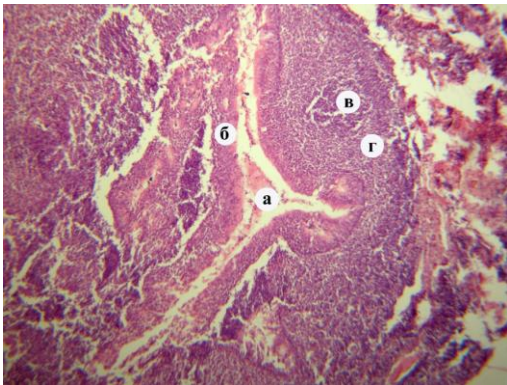


Рис. 2. Кіста у товщі гіперплазованого глоткового мигдалика.

а – просвіт кісти, б – епітеліальна вистилка кісти, в – лімфоїдний фолікул мигдалика, г – парафолікулярна тканина мигдалика.

Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок. 10, об. 10.

У епітелії частини кіст і в покривному епітелії візуалізуються клітини з гіперхромними пікнотичними ядрами та перинуклеарним гало (рис 3).

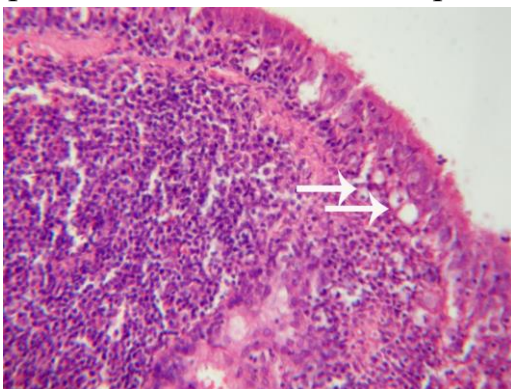


Рис. 3. Койлоцитоз поверхневого респіраторного епітелію.

Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок. 10, об. 40.

Виявлений койлоцитоз епітелію є непрямим доказом вірусної інфекції.

У стромі гіперплазованих глоткових мигдаликів при ВЕБ-інфікуванні та в групі РН спостерігається виражений ангіоматоз і склероз. Зокрема в групі ХН

III підгрупи ангиоматоз парафолікулярної лімфоїдної тканини зумовлений переважно наявністю у ній артеріол, посткапілярних венул діаметром $29,02 \pm 8,89$ мкм.

Отже, аналізуючи отримані патоморфологічні зміни в різних підгрупах (таб. 3), отримані ознаки в III підгрупі хворих на ХН та групі з РН, статистично однорідні. Тому, дані ознаки можуть вказувати на однакову, вірусну природу патоморфологічних змін, важливе значення ВЕБ як чинника підтримки запалення, здатність вірусу до структурної перебудови уражених тканин.

Таким чином, клініко-лабораторними критеріями, які дозволяють виділити групи ризику виникнення РН є комбінація факторів: симптом постназального затікання, симптоми, що характеризують дисфункцію слухової труби, наявність 2 та більше симптомів загального характеру в поєднанні з тривалим субфебрилітетом та тривалий анамнез даних скарг – більш ніж 3 роки. Для кращої наочності побудовано наступний алгоритм (рис. 4).

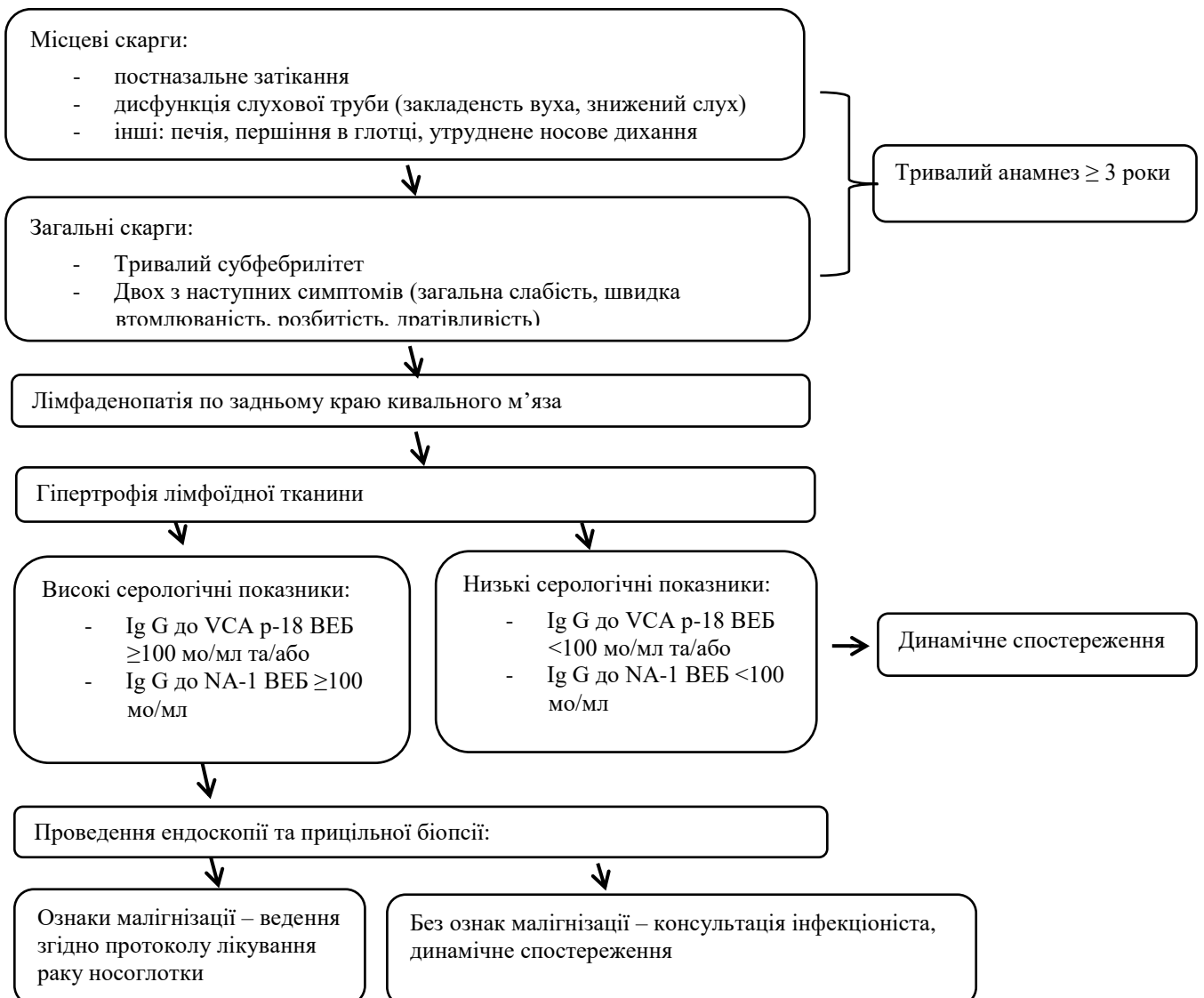


Рис.4. Критерії формування групи ризику на рак носоглотки

При об'єктивному обстеженні важливими клінічними критеріями є: лімфаденопатія по задньому краю кивального м'яза та ознаки гіперплазії носоглоткового мигдалика. Важливим лабораторним критерієм формування групи ризику є серологічний метод обстеження. Зокрема, виявлення IgG до оболонкового VCA p-18 та ядерного NA-1 антигенів ВЕБ в високих титрах (більше 100 мо/мл, при лабораторній нормі до 20 мо/мл).

Отже, при виявленні в анамнезі та при огляді у хворого вищеперерахованих критеріїв, показано проведення ендоскопічного огляду носоглотки. При проведенні ендоскопічного огляду та за наявності показань, повинна виконуватись прицільна біопсія для гістологічного обстеження. У частини хворих з високими титрами Ig G до VCA p-18 та/або до NA-1 ВЕБ ≥ 100 мо/мл, де не було показів до біопсії тканин носоглотки чи РН не був виявлений при гістологічному обстеженні, проводити консультацію інфекціоніста та динамічне спостереження отоларингологом з обов'язковим серологічним контролем імуноглобулінів до ВЕБ.

Для оцінки ефективності критеріїв формування груп ризику на РН, проведено вивчення динаміки захворюваності та ефективність ранньої діагностики РН в Закарпатській та Івано-Франківських областях.

Зокрема, при вивченні динаміки захворюваності на рак носоглотки, за даними госпітальних канцерреєстрів, за останні 15 років, виконано порівняння даного показника в період 2010-2014 рр. з аналогічним періодом 10 років тому – 2000-2004рр. Приріст захворюваності складає 33.3% (рис.5).

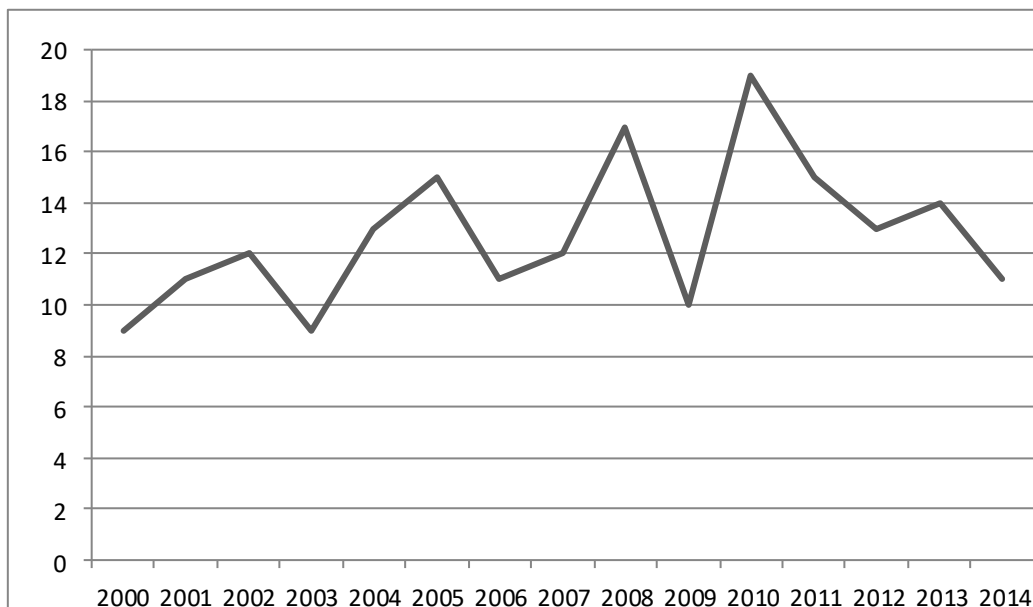


Рис.5. Динаміка захворювання на рак носоглотки в популяції з 2000 по 2014рр

Щодо показників ефективності ранньої діагностики, то на Закарпатті в період з 2000 по 2004 рр. рак носоглотки на I-II стадії виявлено всього в 7.5%, в період з 2010 р. децю зросли, але залишаються в незадовільному стані і становлять відповідно 13%.

В Івано-Франківській області, завдяки впровадженню запропонованих критеріїв формування групи ризику РН серед пацієнтів з хронічним назофарингітом та їх обстеження з 2010 року, отримано покращення показників ранньої діагностики даної патології. Зокрема, за даними госпітального канцерреєстру, в період з 2000 по 2004 рр. рак носоглотки на I-II стадії виявлено всього у 8,7% пацієнтів, а в період з 2010 р. завдяки впровадженню даного алгоритму, рак носоглотки на I-II стадії встановлено уже в 25% (рис.6).

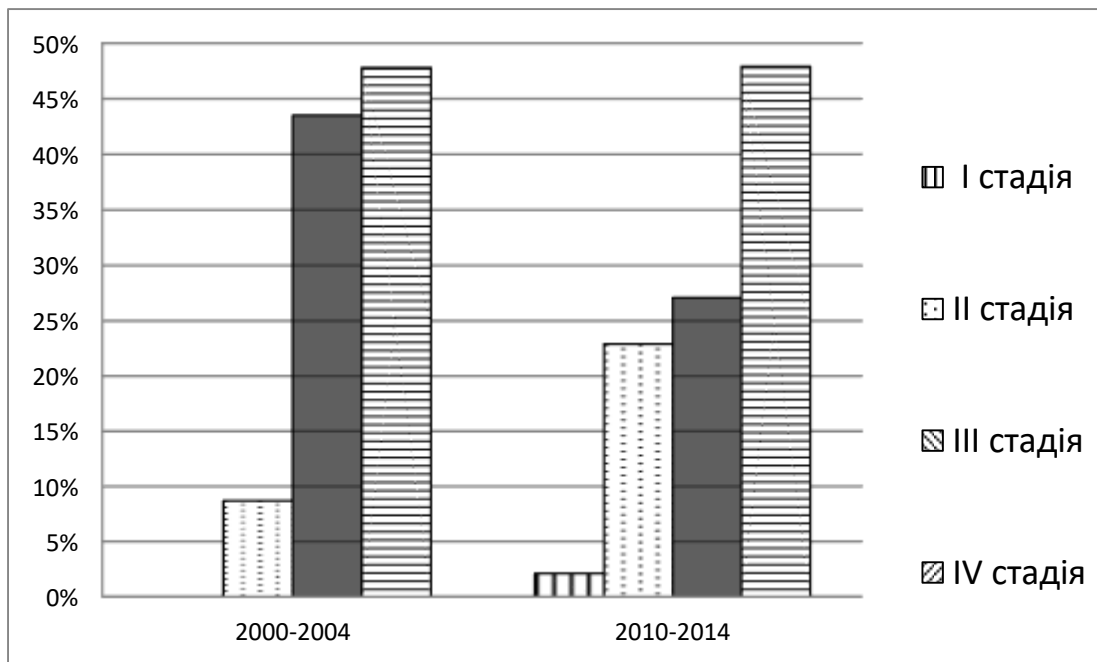


Рис.6. Виявлення хворих на рак носоглотки залежно від стадії захворювання за період 2000-2004рр. та 2010-2014рр у Івано-Франківській області.

Отже, незважаючи на тенденцію зростання захворюваності на РН, впровадження системи формування груп ризику на РН дозволяє значно покращити показники ранньої діагностики.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено вирішення актуальної наукової задачі – підвищення ефективності ранньої діагностики раку носоглотки шляхом формування групи ризику на рак носоглотки.

1. У хворих на хронічний назофарингіт з високими титрами IgG до вірусу Епштейна-Барр та хворих на рак носоглотки в порівнянні з хворими на хронічний назофарингіт з низькими титрами антитіл, достовірно частіше виявляються симптом постназального затікання, дисфункція слухової труби ($p < 0.05$), тривалий субфебрилітет, лімфаденопатія задньошийної групи лімфатичних вузлів ($p < 0.01$), гіпертрофія носоглоткового мигдалика ($p < 0.01$) з ознаками структурної перебудови тканин.

2. Високі титри IgG (≥ 100 мо/мл) до VCA p-18 та NA-1 антигенів вірусу Епштейна-Барр асоціюються з недиференційованим раком носоглотки в 100% випадків та в 29.7% з хронічним назофарингітом. В 50% хворих на хронічний назофарингіт виявлені низькі титри даних антигенів, а в 20.4% вони були відсутні.

3. Визначена частота патоморфологічних змін біоптату тканин носоглотки у хворих на хронічний назофарингіт III підгрупи та хворих на рак носоглотки (в місцях де раку не було) зустрічається достовірно частіше ніж у хворих з хронічним назофарингітом II та I підгруп: метаплазія в 85.7% ($p < 0.01$); кістоутворення в 61.9% ($p < 0.01$); койлоцитоз в 66.7% ($p < 0.01$); дифузно-вогнищевий склероз в 85.7% ($p < 0.05$).

4. Хронічний назофарингіт асоціюється з високими титрами IgG (≥ 100 мо/мл) до VCA p-18 та NA-1 антигенів вірусу Епштейна-Барр в III підгрупі, морфологічними змінами які характерні для раку носоглотки та високою частотою виявлення раку в цій підгрупі (25% випадків).

5. Критеріями формування груп ризику на рак носоглотки є: постназальне затікання, дисфункція слухової труби, дві і більше скарги загального характеру, тривалий субфебрилітет, анамнез захворювання три і більше років, лімфаденопатія по задньому краю кивального м'яза, гіпертрофія тканин носоглотки та високі титри IgG (≥ 100 мо/мл) до VCA p-18 та NA-1 антигенів вірусу Епштейна-Барр.

6. Впровадження критеріїв формування груп ризику на рак носоглотки, покращило показники ранньої діагностики раку носоглотки за даними госпітального канцер реєстру Івано-Франківської області на 16.3%

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При виявленні у дорослих пацієнтів симптомів характерних для груп ризику на рак носоглотки: постназального затікання, порушення носового дихання, тривалого субфебрилітету, збільшення шийних лімфатичних вузлів

позаду грудинно-ключично-сосцевидного м'язу з тривалим перебігом, слід скеровувати до отоларинголога для подальшого обстеження

2. У пацієнтів, з наявністю критеріїв формування групи ризику на РН, показано проводити серологічні обстеження, зокрема визначення IgG до капсидного та нуклеарного антигенів вірусу Епштейна-Барр

3. Пацієнтів, в яких виявлені клінічні критерії характерні для групи ризику на РН та визначені високі титри (більше 100 МО/мл) IgG до капсидного та/або нуклеарного антигенів вірусу Епштейна-Барр, потрібно проведення ендоскопічного обстеження носоглотки та прицільної біопсії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Лешак В.І. Особливості назофарингеальної карциноми, асоційованої з Епштейн-Барр вірусом / В.І. Лешак, В.І. Попович // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2015. – №4. – С.16-21. (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)

2. Попович В.І. Клініко-імунологічні та патоморфологічні передумови формування груп ризику на рак носоглотки / В.І. Лешак, В.І. Попович, М.М. Багрій // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т19, № 3. – С.129-133 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)

Фахові видання:

3. Попович В.І. Клінічно-імунологічні можливості своєчасної діагностики раку носоглотки / В.І. Попович, В.І. Лешак, Н.Ю. Дячун, Л.О. Жолудева, В.Р. Романчук, І.С. Цибран, В.М. Ванченко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т16, № 3. – С.221-225. (Здобувачем проведено аналіз дисертаційного матеріалу, оформлення статті до друку)

4. Попович В.І. Нові методичні підходи до ранньої діагностики раку носової частини глотки / В.І. Попович, В.М. Ванченко, В.І. Лешак, М.М. Багрій, П.М. Семенів // Ринологія. – 2015. – №1. – С.49-56. (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)

5. Попович В.І. Клініко-лабораторні критерії формування групи ризику хворих на рак носоглотки / В.І. Попович, В.І. Лешак // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2017. – №5. – С.75-81. (Здобувачем проведено аналіз дисертаційного матеріалу, оформлення статті до друку)

Тези конференцій:

6. Лешак В.І. Роль вірусу Епштейн-Барр в етіології хронічних епіфарингітів / В.І. Лешак, В.І. Попович // XI З'їзд отоларингологів України. - Судак 17-19 травня 2010 : матеріали конф. – С. 115-116 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).

7. Попович В.І. Впровадження методики ранньої діагностики раку носоглотки / В.І.Попович, В.І.Лешак, Н. Ю. Дячун // матеріали XII з'їзду отоларингологів України. – Львів 2015. – С.282 (Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Лешак В.І. Роль вірусу Епштейна-Барр у формуванні груп ризику на рак носоглотки. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – Оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України». – Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена питанню покращення ранньої діагностики раку носоглотки шляхом формування групи ризику на рак носоглотки. Основою дослідження були 108 хворих на хронічний назофарингіт та 30 хворих з встановленим діагнозом раку носоглотки. Комплексне дослідження включало визначення суб'єктивних та об'єктивних клінічних проявів хвороби, серологічного визначення IgG до оболонкового (VCA p-18) та до ядерного (NA-1) антигенів вірусу Епштейна-Барр та патоморфологічного обстеження біоптату тканин носоглотки. Дослідження показало, що у групи хворих на хронічний назофарингіт з високими титрами IgG до вірусу Епштейна-Барр, виявлено ряд ознак, які корелюють з ознаками в групі хворих на рак носоглотки. Дані ознаки винесені, як критерії формування групи ризику на рак носоглотки.

Показаний високий ступінь ефективності застосування критеріїв формування групи ризику на рак носоглотки в практичній діяльності.

Ключові слова: рак носоглотки, хронічний назофарингіт, Епштейна-Барр вірус, група ризику.

АННОТАЦІЯ

Лешак В.І. Роль вірусу Епштейна-Барр в формуванні груп ризику на рак носоглотки. - Рукопис.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 - оториноларингология. - ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко АМН Украины». - Киев, 2018.

Диссертация посвящена вопросу улучшения ранней диагностики рака носоглотки путем формирования группы риска на рак носоглотки. Основой исследования были 108 больных хроническим назофарингитом и 30 больных с установленным диагнозом рака носоглотки. Комплексное исследование включало определение субъективных и объективных клинических проявлений болезни, серологического определения IgG к оболочечного (VCA p-18) и ядерному (NA-1) антигенов вируса Эпштейна-Барр и патоморфологического обследования биоптата тканей носоглотки. Исследование показало, что в группе больных хроническим назофарингитом с высокими титрами IgG к вирусу Эпштейна-Барр, выявлено ряд признаков, которые коррелируют с признаками в группе больных раком носоглотки. Данные признаки вынесены, как критерии формирования группы риска раком носоглотки.

Показана высокая степень эффективности применения критериев формирования группы риска раком носоглотки в практической деятельности.

Ключевые слова: рак носоглотки, хронический назофарингит, вирус Эпштейна-Барр, группа риска.

SUMMARY

Leshak V.I. The role of the Epstein-Barr virus in the formation of risk groups for nasopharyngeal carcinoma. – The manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – SI «O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine». – Kyiv, 2018.

The relevance of this topic is confirmed by a rather high increase in morbidity and the problem of timely diagnosis of nasopharyngeal carcinoma, because in 85-90% of cases, the disease is diagnosed in late stages of the process, which significantly impairs five-year survival of these patients.

Taking into account the presence of high titres of immunoglobulins to Epstein-Barr virus in most patients with nasopharyngeal carcinoma and its tropism to tissues of the nasopharynx with high likelihood of prolonged persistence and ability of causing chronic nasopharyngitis, the development of diagnostic criteria for such patients with the goal of formation risk groups, underpins the improvement of early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma.

The basis of the study was a group of 108 patients with chronic nasopharyngitis and 30 patients with a diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Comprehensive study included the identification of subjective and objective clinical manifestations of the disease, serological identification of titers of IgG to the capsid (VCA p-18) as well as Ig G to the nuclear (NA-1) Epstein-Barr virus antigens and the pathological study of the biopsy tissues of the nasopharynx. The study showed that a group of patients with chronic nasopharyngitis with high IgG titers to Epstein-Barr virus revealed a number of signs that correlate with signs in the group of patients with nasopharyngeal carcinoma. These characteristics are presented as criteria for the formation of a risk groups for nasopharyngeal carcinoma. Subjective symptoms include: symptom of postnasal drips, symptoms of auditory dysfunction, two or more general symptoms combined with prolonged fever (sub febrile), and a long history of complains for over 3.2 years. In the objective examination, important clinical criteria are: lymphadenopathy alongside the posterior margin of the sternocleidomastoid muscle and signs of hyperplasia of the nasopharyngeal tonsil. An important laboratory criterion for the formation of a risk group for nasopharyngeal carcinoma is the serological test method - the detection of high titers (more than 100 mu / ml, at a laboratory standard up to 20 mu/ml) of IgG to the VCA p-18 and the NA-1 Epstein-Barr virus. Proof of concept was the biopsy study, which found the same pathological findings in the group with chronic nasopharyngitis with high titers of IgG to the VCA p-18 and the NA-1 of Epstein-Barr virus and in the group with nasopharyngeal carcinoma when examining in areas on the border with a healthy tissue. In particular, in patients with chronic nasopharyngitis, in hyperplastic pharyngeal tonsils, focal metaplasia of the superficial respiratory epithelium is observed in a multilayered flat non-threshold in 72%; hyperplasia of lymphoid tissue of follicles and perifollicular tissue; cyst forming with the formation of real cysts and pseudo cysts in 53.1% (due to penetration of the mucous secretion into the lymphoid tissue); Koilocytosis of surface epithelium and epithelium of cyst in 87,3%; diffuse focal sclerosis, which correlates with angiomatosis in 65.6% of cases. These signs indicate the viral nature of the disease, the importance of Epstein-Barr virus as a factor in supporting inflammation, the ability of the virus to the structural rearrangement of affected tissues.

If the patient has the above-mentioned criteria, an endoscopic examination of the nasopharynx and, if indicated, additionally a biopsy should be performed.

Comparing the incidence of nasopharyngeal carcinoma in Ivano-Frankivsk and Transcarpathian regions, after the introduction of risk groups formation in Ivano-Frankivsk region since 2010, an increased frequency of early diagnosis of this pathology has been reported. In particular, in Transcarpathia, where this system hasn't been introduced, during the period from 2000 to 2004, nasopharyngeal

carcinoma cases at stages I-II were diagnosed only in 7.5% of cases. Since 2010 diagnosis at early stages slightly increased, but remains unsatisfactory with 13% of cases detected early. On the other hand, in Ivano-Frankivsk region, in the period 2000-2004, nasopharyngeal carcinoma at stages I-II was diagnosed in 8% of patients, but from 2010, due to the introduction of an active detection system, nasopharyngeal carcinoma at stages I-II is being detected in 25% of cases.

Thus, the dissertation paper summarizes and solves the scientific problem - increasing the frequency of early diagnosis of nasopharyngeal carcinoma, because the introduction of criteria for forming risk groups for nasopharyngeal carcinoma showed a significant increase in the diagnosis of this condition at stages I-II.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, chronic nasopharyngitis, Epstein-Barr virus, risk group.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

ВЕБ	вірус Епштейна-Барр
ХН	хронічний назофарингіт
РН	рак носоглотки
VCA p-18	оболонковий антиген вірусу Епштейна-Барр
NA-1	ядерний антиген вірусу Епштейна-Барр