

В І Д З И В

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету

Пухліка Сергія Михайловича на дисертаційну роботу

Лешака Віталія Івановича на тему: «Роль вірусу Епштейна-Барр у формуванні груп ризику на рак носоглотки», яка виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», і подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.19 – оториноларингологія.

Актуальність обраної автором теми

Злоякісні новоутворення носоглотки займають перше місце серед пухлин глотки і складають за даними різних авторів від 0.4% до 3% усіх онкозахворювань. Розповсюдженість РН залежить від територіального розміщення, расової ознаки, факторів навколишнього середовища та генетичних факторів.

За останнє десятиліття відзначається зростання захворюваності РН, майже у 1.5 рази, а проблема своєчасної діагностики залишається актуальною, адже на сьогоднішній день у 85-90% випадків хвороба діагностується на за давних (III-IV) стадіях процесу

Автор наукового дослідження, Лешак В.І. стверджує, що, ймовірно, підґрунтям для виникнення метаплазії тканин носоглотки, є тривале хронічне запалення носоглоткового мигдалика та прилеглих тканин з персистенцією високоонкогенного ВЕБ в них. Відсутність специфічних маркерів для рака носоглотки та відсутність групи ризику є чи не основною причиною пізньої діагностики хвороби. Враховуючи асоціацію вірусу Епштейна-Барра з раком носоглотки та його тропність до лімфоїдної тканини з можливістю

персистувати в носоглотковому мигдалику, було висунуто припущення про можливість використання цієї закономірності у хворих на хронічний назофарингіт, шляхом вивчення клініко-серологічних особливостей, для виявлення критеріїв формування групи ризику хворих на рак носоглотки.

Вирішення цієї проблеми важливе для практичної охорони здоров'я при наданні допомоги пацієнтам з хронічним назофарингітом та раком носоглотки

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація Лешака В.І. на тему «Роль вірусу Епштейна-Барр у формуванні груп ризику на рак носоглотки» ґрунтується на достовірному і статистично достатньому матеріалі – результатах обстеження та лікування 108 хворих на хронічний назофарингіт та 30 хворих з встановленим діагнозом раку носоглотки..

Автором особисто зібрано клінічний матеріал, виконано клініко-лабораторні та морфологічні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх аналіз, сформовано основні теоретичні та практичні положення дисертації, що виносяться на прилюдний захист.

Використані в дисертації методи дослідження відповідають поставленим завданням, вони є сучасними та інформативними. Статистична обробка отриманого наукового матеріалу проведена коректно, що показує достовірність отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту, головні наукові положення дисертаційної праці, висновки і практичні рекомендації логічно витікають з матеріалів роботи, базуються на фактичних даних. Вони обґрунтовані, містять нові наукові та практичні узагальнення та є логічним підсумком проведених наукових досліджень.

Достовірність і новизна отриманих результатів.

Автором дисертаційної роботи вперше проведено ґрунтовний аналіз клінічних ознак, морфологічних, лабораторних досліджень.

Доповнено наукові дані на основі комплексу клініко-лабораторних досліджень клінічного перебігу хронічного назофарингіту у дорослих в залежності від титру Ig G ВЕБ,

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, кістоутворення, койлоцитозу та дифузно-вогнищезового склерозу.

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 раку носоглотки на 16.3%.

Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтвержені отриманими результатами. Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки.

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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

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

Публікації відповідають вимогам ДАК МОН України та повною мірою відображають матеріал дисертації.

Основні результати роботи доповідалися і обговорювалися на наукових конференціях медичної спрямованості: 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».

Оформлення дисертації та її структура.

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.

Вступ відповідає встановленим вимогам, включає актуальність теми, мету, задачі, об'єкт та предмет дослідження, наукову новизну, практичну значимість отриманих результатів. Чітко визначено актуальність піднятої проблеми, що базується на численних літературних посиланнях.

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

В роботі чітко сформульовані 5 завдань дослідження, послідовне виконання яких дозволяє досягти поставленої цілі.

Об'єкт дослідження: Хронічний назофарингіт, рак носоглотки.

Предмет дослідження: Клініко-ендоскопічні прояви хронічного назофарингіта та раку носоглотки, даних серологічного дослідження до ВЕБ (титр IgG VCA p-1, EBNA-1) та морфологічного дослідження

1 розділі «Огляд літератури» складається з 4 підрозділів. Автором наведені ґрунтовні відомості стосовно розповсюженості та клінічними ознакам раку носоглотки. Літературні дані викладені та проаналізовані з позицій завдань дослідження, сучасних підходів до діагностики та лікування.

Аналізуючи дані літератури, автор робить висновок, що відсутність чітких клінічних проявів раку носоглотки на ранніх стадіях хвороби, відсутність специфічних маркерів для РН та відсутність критеріїв формування групи ризику на рак носоглотки є основними причинами пізньої діагностики хвороби. Враховуючи факт наявності високих титрів імуноглобулінів до вірусу Епштейна-Барр у більшості хворих на рак носоглотки та тропність ВЕБ до лімфоїдної тканини з можливістю персистувати в носоглотковому мигдалику, було висунуто припущення про можливість використання цієї закономірності у хворих на хронічний назофарингіт, для формування критеріїв групи ризику на рак носоглотки. Більш глибоке обстеження зв'язку ВЕБ і недиференційованого раку

носоглотки, а також аналіз гістологічного варіанту, клінічного перебігу, ендоскопічних картин і прогнозу захворювання – являються досить цікавими і перспективними напрямками у вивченні лікувально-діагностичних проблем рака носоглотки.

У 2 розділі «матеріали та методи досліджень» автором дана загальна характеристика обстежених. Для вирішення поставлених завдань автором було обстежено та проаналізовано 108 хворих з хронічний назофарингіт та 30 хворих із встановленим діагнозом рак носоглотки.

Були використані наступні методи: клінічні, інструментальні, серологічні, морфологічні. Статистичний обрахунок та аналіз даних виконувався із використанням статистичних непараметричних критеріїв, за допомогою точного критерію Фішера програмах «STATISTICA 6.0».

Достатньо повно обґрунтовані теоретичні засади, на яких було обрано кожний з лабораторних, морфологічних та інструментальних методів дослідження.

Всі застосовані методи дослідження є сучасними та інформативними для вирішення поставлених в роботі завдань, відповідають сучасним вимогам.

Кількість одиниць дослідження достатня для отримання коректних, статистично достовірних результатів.

У 3 розділі автором детально представлені результати аналізу скарг, клінічного огляду та ендоскопічного обстеження хворих з патологією носоглотки. За результатами визначено, що клініко-ендоскопічні особливості перебігу хронічного назофарингіту у дорослих, потрібно виділити пацієнтів III підгрупи, тобто хворих на хронічний назофарингіт з високою активністю ВЕБ інфекції, у яких статистично частіше зустрічаються симптоми постназального затікання, дисфункція слухової труби, симптоми загального характеру, лімфаденопатія задньошийної групи лімфатичних вузлів, у цих пацієнтів частіше виявляється гіпертрофія

носоглоткового мигдалика, що ймовірно можна пояснити тривалою персистенцією ВЕБ інфекції в тканинах носоглотки.

У 4 розділі автором виконана порівняльна оцінка серологічних маркерів в крові та патоморфологічних змін тканин носоглотки 108 осіб з діагнозом хронічний назофарингіт та 30 хворих із раком носоглотки. Встановлено, що рівень інфікованості досліджуваних ВЕБ – є однаково високий як серед хворих з раком носоглотки так і хворих на хронічний назофарингіт, що в принципі, співпадає з даними літератури. Завдяки використанню кількісної методики визначення імуноглобулінів, вдалося виявити превалювання високих титрів (≥ 100 мо/мл) Ig G до VCA та до NA-1 ВЕБ у 90% хворих раком носоглотки, а у хворих з недиференційованою формою пухлини, високі титри антитіл виявлені у 100 % випадків. Це свідчить про високий рівень асоціації даного морфологічного типу пухлини з вірусом Епштейна-Барр, який складає 67% від усіх форм раку носоглотки..

Аналізуючи знайдені симптоми у хворих на раку носоглотки в анамнезі, характерні для хронічного назофарингіту асоційованого з ВЕБ-інфекцією, автор не знайшов статистично достовірних відмінностей по більшості симптомів між цими групами . Це підтверджує гіпотезу, що у більшій частині хворих раку носоглотки , в анамнезі передувало хронічний назофарингіт. Тому відчуття першіння, комка в горлі, симптом постназального затікання, порушення носового дихання, тривалий субфебрилітет та наявність двох і більше скарг загального характеру є важливими критеріями ранньої діагностики раку носоглотки.

При порівнянні та статистичній обробці патоморфологічних змін у хворих різних груп встановлено, що у пацієнтів III підгрупи, в порівнянні з хворими на хронічний назофарингіт I та II підгруп, достовірно частіше виявляються і морфологічні зміни, які було виявлено в патоморфологічному матеріалі хворих раку носоглотки, взятих з місць на межі раку та здорової тканини. Автор вважає, що дані ознаки можуть вказувати на вірусну

природу захворювання, важливе значення ВЕБ як чинника підтримки запалення, здатність вірусу до структурної перебудови уражених тканин.

У 5 розділі детально описані суб'єктивні та об'єктивні критерії формування групи ризику на рак носоглотки, перелік діагностичних кроків для лікаря отоларинголога поліклініки, перелік обов'язкових та додаткових методів дослідження, показання для скерування хворого на третинний рівень та проведення біопсії. При аналізі захворюваності на рак носоглотки в Івано-Франківській та Закарпатській областях, завдяки впровадженню методики активного виявлення рака носоглотки серед пацієнтів з групи ризику в Івано-Франківській області з 2010 року, отримано покращення показників ранньої діагностики даної патології. Зокрема, на Закарпатті, де дана система не працює, в період з 2000 по 2004 рр. рак носоглотки на I-II стадії виявлено всього в 7.5%, в період з 2010 р. дещо зросли, але залишаються в незадовільному стані і становлять відповідно 13%. В Івано-Франківській області дані показники зросли більш вагомо, так в 2000 – 2004 рр. у пацієнтів з вперше встановленим діагнозом, рак носоглотки I-II стадії виявлено у 8% хворих, а з 2010 рр., завдяки впровадженню системи активного виявлення, рак носоглотки I-II стадії встановлено уже 25% хворих. Незважаючи на тенденцію зростання захворюваності на рак носоглотки, впровадження системи формування груп ризику для рака носоглотки дозволяє значно покращити показники ранньої діагностики.

Аналіз і узагальнення одержаних результатів.

Автором дисертаційної праці наведені основні аргументи, які показують, що запропоновані способи діагностики та формування групи ризику раку носоглотки є клінічно ефективними.

Висновки дисертації логічно витікають з поставлених цілі та задач дослідження, відбивають суть проведеної роботи.

Практичні рекомендації лаконічні, конкретні, клінічно обґрунтовані. Дані дисертаційного дослідження можуть бути використані в оториноларингологічних кабінетах при наданні допомоги пацієнтам з

хронічним назофарингітом.

Роботу написано науковою мовою, що свідчить про високу ерудицію автора. Викладені матеріали вільно сприймаються. Отримані результати обґрунтовані, виважені. Зміст автореферату у повній мірі відбиває основні положення дисертації.

Дисертаційна праця відповідає встановленим вимогам, проте, є ряд зауважень, що не носять принципового характеру, та дискусійних питань до дисертанта.

Зауваження.

1. В дисертаційній праці зустрічаються граматичні та стилістичні помилки, невдалі вирази.
2. Дисертант деколи називає мигдалик в носоглотці носоглотковим, а треба називати глотковим.
3. В практичних рекомендаціях доцільні більш чіткі, конкретні формулювання, оскільки вони мають бути зрозумілими для практичних лікарів.

Запитання.

1. Чому при пошуках регіональних метастазів Ви не проводили ультразвукове дослідження м'яких тканин шиї, або КТГ?
2. Як часто при постановці діагнозу Ви проводили імуногістохімічне дослідження с метою диф.діагностики між лімфоною та раком?

Однак вищезгадані зауваження та запитання не є принциповими та не знижують значення проведеної автором наукової роботи, а носять рекомендаційний характер.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертація Лешака Віталія Івановича на тему: «Роль вірусу Епштейна-Барр у формуванні груп ризику на рак носоглотки» подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є закінченою науково-

дослідною роботою, в якій отримані нові, науково обґрунтовані дані щодо підвищення ефективності ранньої діагностики раку носоглотки .

Представлені в дисертаційній роботі дані вирішують конкретну наукову задачу: підвищення ефективності ранньої діагностики раку носоглотки, та впровадження критеріїв формування групи ризику на рак носоглотки, що показали високу ступінь ефективності в практичній діяльності.

Дисертаційна робота відповідає вимогам ДАК МОН України, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» – затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567, а здобувач, Лешак Віталій Іванович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

Одеський національний

медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри оториноларингології

Пухлік С.М.