

УДК 616.327.2-006.6-07

*В.І. Попович¹, В.І. Лешак², Н.Ю. Дячун³, Л.О. Жолудєва³,
В.Р. Романчук⁴, І.С. Цибран⁴, В.М. Ванченко⁴*

КЛІНІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ СВОЄЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ НОСОГЛОТКИ

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

² Ужгородський національний університет, Україна

³ Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна

⁴ Івано-Франківський обласний онкологічний диспансер, Україна

Резюме. Протягом останніх років ріст захворюваності на рак носоглотки та його запізнена діагностика, що погіршує прогноз хвороби, зумовлюють актуальність даної теми. Сучасні дослідження демонструють наявність вірусу Епштейн-Барра у пацієнтів, хворих на рак носоглотки. У статті вивчалися показники титрів Ig G до VCA і NA вірусу Епштейн-Барра у пацієнтів із хронічним фарингітом, і продемонстрований кореляційний зв'язок між

високими титрами показників та наявністю доклінічної малігнізації в носоглотці. Отримані дані можуть допомогти при формуванні групи ризику по раку носоглотки у хворих на хронічний фарингіт, що покращить показники своєчасної діагностики хвороби.

Ключові слова: рак носоглотки, хронічний фарингіт, вірус Епштейн-Барра, імунологічні маркери.

Вступ. Злоякісні новоутворення носоглотки посідають друге місце серед пухлин верхніх дихальних шляхів і становить, за даними різних авторів, від 0,4 % до 3 % усіх онкозахворювань [2, 3, 7]. Розповсюдженість раку носоглотки (РН) залежить від територіального розміщення, расової ознаки, чинників навколишнього середовища та генетичних факторів [2, 4, 7].

За останнє десятиліття відзначається приріст захворюваності РН у країнах Європи майже в 1,5 раза, а проблема своєчасної діагностики залишається актуальною, адже у 85-90 % випадків хвороба діагностується на занедбаних – III-IV стадіях [7].

Для діагностики раку носоглотки виділені три групи симптомів. Перша група – симптоми, зумовлені наявністю пухлини носоглотки, друга група – симптоми, пов'язані з пухлинною інфільтрацією прилеглих до носоглотки анатомічних зон, і третя – з наявністю метастатичного ураження. Жодний із симптомів цих груп не може вважатися раннім, що створює об'єктивні умови для пізньої діагностики раку носоглотки.

Високий відсоток діагностичних помилок при обстеженні носоглотки, які виникають при використанні традиційних методик, зумовлений анатомо-топографічними особливостями, що затруднюють повноцінний огляд. Так, РН можна запідозрити при непрямій риноскопії та пальцевому обстеженні лише в 50 % випадків, за даними рентгенологічного обстеження – у 52 %, і лише фіброепіфарингоскопія досягає 94,6 % випадків. Цінність фіброепіфарингоскопії зростає при використанні прицільної біопсії, що дозволяє покращити гістологічну та цитологічну діагностику і запобігти потребі повторної біопсії.

Останнім часом, велику увагу дослідники приділяють вивченню зв'язку між недиференційованою формою РН та герпес вірусом IV типу – вірус Епштейн-Барра (ВЕБ). Первинне інфікування ВЕБ супроводжується продукцією гуморальних антитіл до раннього антигену (ЕА – early

antigen), оболонкового антигену (VCA – virus capsid antigen) та ядерного антигену (NA-nuclear antigen). Антитіла до раннього антигену зникають, тоді як антитіла до VCA та до NA залишаються в крові майже все життя. При деяких пухлинних захворюваннях, зокрема при РН, титри антитіл до антигенів ВЕБ значно підвищуються. У більшості випадків підвищення титрів антитіл до ВЕБ зумовлене зниженням контролю над рівнем розмноження вірусу клітинним імунітетом. У даному випадку виникають симптоми хронічної вірусної інфекції. Хронічна ВЕБ – інфекція характеризується тривалим рецидивним перебігом і наявністю певних клінічних ознак вірусної активності. Пацієнтів турбують слабкість, пітливість, нерідко – біль у м'язах і суглобах, утруднене носове дихання, дискомфорт у горлі, раніше нехарактерні для даного хворого, головний біль, емоційна лабільність, депресивні розлади. Часто спостерігаються субфебрильна температура, збільшення задньошийних лімфовузлів. Нерідко ця симптоматика має хвилеподібний характер. Іноді хворі описують свій стан як «хронічний грип».

Доказом наявності латентного вірусу в здорових осіб є наявність антитіл до ВЕБ. У здорових осіб титр антитіл відображає ступінь розмноження вірусу. У нормальних умовах титр антитіл до VCA та NA не перевищує 100 МО/мл. При недиференційованому РН виникає значне підвищення титрів вказаних антитіл внаслідок зниження контролю клітинним імунітетом над розмноженням вірусу [6, 9].

У результаті подальших досліджень продемонстровано, що визначення рівня імуноглобулінів до ВЕБ можна використовувати для моніторингу ефективності лікування раку носоглотки, причому існує прямий кореляційний зв'язок між ступенем регресії пухлин і титром імуноглобулінів. Ряд дослідників рекомендує досліджувати рівень імуноглобулінів у динамічному контролі, після радикального лікування пухлини, з метою ранньої діагностики рецидиву [9, 10].

Ефективність ранньої діагностики злоякісних новоутворень інших локалізацій, зокрема гортані, зумовлено виділенням груп ризику хвороби, що дозволяє проводити диспансерне спостереження. Існуючі на сьогодні специфічні онкомаркери до плоскоклітинного раку не можуть бути використані при РН, адже при цій локалізації в 60-70 % випадків морфологічно діагностуються недиференційовані форми.

Загальновідомо, що процес від здорової тканини до метаплазії, дисплазії та малігнізації займає від декількох місяців до декількох років. Можна припустити, що РН розвивається на тлі хронічного захворювання носоглотки, асоційованого з ВЕБ, яке має свої симптоми, маркери і може формувати групу ризику.

Мета дослідження. Виявити групи симптомів та імунологічних маркерів для формування групи ризику раку носоглотки.

Матеріал і методи. У дослідження включено 150 осіб із діагнозом хронічний фарингіт (ХФ) та 49 осіб з діагнозом рак носоглотки (РН). У всіх пацієнтів крім збору анамнезу, рутинного ЛОР-огляду, обов'язково проводилося фіброендоскопічне дослідження носової порожнини і носоглотки. У процесі діагностики цим пацієнтам проводилося також визначення рівня імуноглобулінів до оболонкового (IgG VCA (p-18) та ядерного (IgG NA-1) антигену вірусу Епштейн-Барра за допомогою імуноферментного методу (ІФА). Метод є кількісним і базується на технології ELISA. Вірогідно позитивними вважалися результати вище 22 МО/мл (міжнародних оптичних одиниць на мілілітр). За наявності показів у пацієнтів із ХФ (наявність вогнищевої інфільтрації, гіперплазія тканин носоглотки) проводилася біопсія з подальшим морфологічним дослідженням біоптату.

Обстеження хворих, що перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні, проводилось на базах обласних лікарень м. Івано-Франківська та м. Ужгорода, та на базі Закарпатського обласного онкологічного клінічного диспансеру за період 2008-2011 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежуваних хворих на ХФ жінок було 60 (40 %), чоловіків – 90 (60 %). Середній вік пацієнтів склав 27,9 року, у віковій групі до 25 років перебувало 38 % пацієнтів, 62 % – були старші 25 років.

Найбільш частими скаргами в обстежуваних осіб були: утруднене дихання через ніс у 30 %, першіння, відчуття «комка» у горлі у 80 % осіб, відчуття «стікання» по задній стінці глотки в 50 % пацієнтів, рецидивні риніти, фарингіти, тонзиліти, часті ГРВІ – у 58,3 % пацієнтів, частий вечірній субфебрилітет – у 41,7 % і поліаденопатія лімфовузлів задньої шийної групи – у 37 % пацієнтів.

З анамнезу захворювання пацієнтів на ХФ відомо, що хворіють протягом тривалого часу (від чотирьох і більше років), неодноразово ліку-

вались амбулаторно і стаціонарно без ефекту. У частини пацієнтів (13,3 %) в анамнезі проводилось оперативне лікування з приводу викривлення носової перегородки, у 8,3 % видалення аденоїдів. Після проведеного оперативного лікування очікуваного довготривалого ефекту не було.

При проведенні імунологічних досліджень у даній групі з ХФ отримані такі результати: підвищений титр імуноглобулінів до оболонкового та ядерного антигенів визначений практично у всіх пацієнтів – 142 із 150 (94,6 %). Завдяки використаній методиці кількісного визначення імуноглобулінів до ВЕБ, пацієнти з підвищеними титрами розподілені на три підгрупи, залежно від їх рівня (табл. 1).

Рівень титру антитіл до 100 МО/мл зареєстрований у 90 (63,4 %) із 142 осіб. Рівень антитіл від 100 до 200 МО/мл виявлений у 36 (25,3 %) осіб. Ще 16 осіб (11,3 %) мали рівень антитіл до ВЕБ вище 200 МО/мл. У групі РН чоловіки вдвічі переважали жінок. Середній вік пацієнтів становив 43 роки. 18% пацієнтів були молодші 25 років.

При розподілі пацієнтів за стадіями, занедбаність процесу (III-IVст.) збігалася в цілому з даними літератури і становила 90 %.

За патоморфологічним типом пухлин хворі на РН були розподілені на три підгрупи згідно з класифікацією ВООЗ (рис. 1).

До першої патоморфологічної підгрупи належали особи зі зроговілим плоскоклітинним раком, що складала шість випадків (12,3 %), друга підгрупа – з плоскоклітинним незроговілим типом - 10 випадків (20,4 %). До третьої, найбільшої підгрупи включені пацієнти з недиференційованим типом пухлин, лімфоєпітеліомою та веретеноподібним раком, що становили 33 випадки (67,3 %).

З анамнезу захворювання хворих на РН встановлено, що майже у 50 % випадків причиною звернення до лікаря були шийна лімфаденопатія. У 22 % ведучим симптомом було порушення носового дихання, що не покращувалось або майже не покращувалось від прийому місцево деконгестантів. У 7 % в анамнезі виникали носові кровотечі. У 6 (13 %) осіб пухлина поширювалась у сусідні органи та тканини, що призводило до виникнення очних симптомів (екзофтальм, офтальмоплегія, зниження зору). В одного пацієнта виник парез м'якого піднебіння та поява гугнявості. Можливих внутрішньочерепних симптомів в обстежуваних не спостерігалось. Загальні симптоми у вигляді головного болю, загальної слабкості відзначалися у 80 % осіб, ще в 11 % зафіксована втрата маси тіла. У середньому, термін від появи уже пізніх симптомів хвороби і до встановлення остаточного діагнозу становив 6-8 місяців. При більш детальному зборі раннього анамнезу у хворих на РН зафіксовані симптоми «хронічного фарингіту» та «хронічного грипу». Зокрема, відчуття першіння, «комка» в горлі – у 92 %, відчуття затікання по задній стінці глотки – у 42 %, розбитість, частий вечірній субфебрилітет – у

Таблиця 1

Розподіл хворих на хронічним фарингіт залежно від рівня імуноглобулінів

| Кількість осіб | Рівень Ig (МО/мл) | | |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|
| | <100 | 100-200 | >200 |
| 142 (100 %) | 90 (63,4 %) | 36 (25,3 %) | 16 (11,3 %) |

Таблиця 2

Порівняльна характеристика «ранніх» скарг хворих на хронічний фарингіт та рак носоглотки

| Симптом | Хронічний фарингіт | Рак носоглотки |
|---------------------------------------|--------------------|----------------|
| Тривалий анамнез | 100 % | 100 % |
| Порушення дихання носом | 30 % | 43 % |
| Відчуття першіння, комка в горлі | 80 % | 92 % |
| Постназальне затікання | 50 % | 42 % |
| Рецидивні фарингіти, тонзилофарингіти | 58,3 % | 42 % |
| Частий субфебрилітет | 41,7 % | 28 % |
| Шийна лімфаденопатія | 37 % | 50 % |

Таблиця 3

Розподіл хворих на рак носоглотки залежно від рівня імуноглобулінів

| Кількість осіб | Рівень Ig (МО/мл) | | |
|----------------|-------------------|-------------|-------------|
| | <100 | 100-200 | >200 |
| 46 (100 %) | 5 (11 %) | 12 (24,5 %) | 29 (65,5 %) |

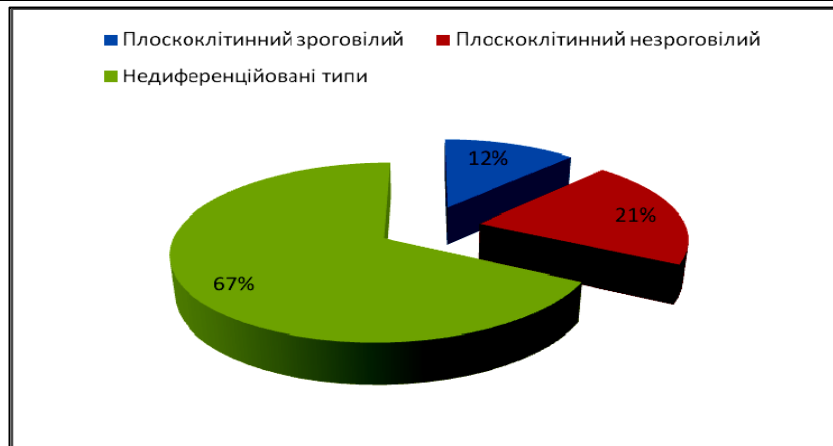


Рис. 1. Розподіл хворих за морфологічним типом пухлини (n=49)

третини пацієнтів, порушення носового дихання – у 43 % (табл. 2).

Більш ніж третина хворих на РН, що відзначали симптоми, характерні для «хронічного фарингіту» та «хронічного грипу», раніше зверталися за медичною допомогою: до лікарів загальної практики – 10 (20 %), до отоларингологів – 7 (15 %). У жодному з випадків рак носоглотки не запідозрений.

Імунологічні дослідження в групі з РН такі: підвищені титри антитіл відзначені в 46 пацієнтів (93,8 %). Троє хворих на РН з від'ємними титрами антитіл до ВЕБ належали до першої патоморфоло-

гічної підгрупи зі зроговілим плоскоклітинним раком. У другій і в третій підгрупах підвищені титри антитіл визначались у всіх пацієнтів (100 %).

При порівнянні показників залежно від титру імуноглобулінів результати були такими (табл. 3).

Рівень титру антитіл до ВЕБ нижче 100 МО/мл зафіксовано в трьох хворих на РН із плоскоклітинним зроговілим типом пухлини та у двох пацієнтів із плоскоклітинним незроговілим типом. Інші (41 пацієнт) мали титри антитіл вище 100 МО/мл і в основному склали підгрупу з недиференційованим типом пухлини.

Підводячи підсумки, слід вказати, що майже у всіх (92 %) обстежених пацієнтів на РН була клінічна картина хронічного фарингіту, яка передувала, а потім маскувалася симптомами, включеними в діагностичні критерії пухлин носоглотки, що характеризують занедбаний процес.

У групі з хронічним фарингітом, у жодного з пацієнтів не спостерігалось ознак, включених у діагностичні критерії пухлин носоглотки. Після додаткового клінічно-імунологічного обстеження з'ясовано, що серед 90 пацієнтів із симптомами хронічного фарингіту і рівнем IgG до VCA та NA нижче 100 МО/мл випадків раку не виявлено. Вперше виявлений рак носоглотки у хворих із симптомами ХФ, у 20 пацієнтів (38,3 %) із 52 пацієнтів з підвищеними вище 100 МО/мл титрами IgG до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра, за допомогою фіброепіфарингоскопії з прицільною біопсією. Більшість (13 із 20, або 65 %) вперше виявлених пухлин діагностовано на ранніх I-II стадіях процесу. При високих рівнях імуноглобулінів, в основному понад 300 МО/мл пухлини мають більш злоякісний – недиференційований характер.

Висновки

1. Клінічними маркерами формування групи ризику за раком носоглотки є скарги на утруднене носове дихання, першіння, відчуття «комка» в горлі, відчуття «стікання» по задній стінці глотки, рецидивні риніти, фарингіти, частий вечірній субфебрилітет, поліаденопатія лімфовузлів задньої шийної групи, тривалістю більш ніж чотири роки, що характерно для хронічного фарингіту.

2. Імунологічними маркерами формування групи ризику за раком носоглотки є підвищені титри Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра (понад 100 МО/мл) у пацієнтів з хронічним фарингітом.

3. Пацієнтам з клінікою тривалого хронічного фарингіту, у яких зафіксовані високі титри Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра (понад 100 МО/мл), потрібно виконувати фіброепіфарингоскопію та прицільну біопсію, з метою своєчасного діагностування раку носоглотки.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення титрів антитіл Ig G до VCA та NA вірусу Епштейн-Барра у хворих на РН до та після специфічного лікування в динаміці.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА НОСОГЛОТКИ

*В.И. Попович, В.И. Лешак, Н.Ю. Дячун, Л.О. Жолудева,
В.Р. Романчук, И.С. Цибран, В.М. Ванченко*

Резюме. Актуальность темы, изложенной в статье, обусловлена ростом заболеваемости раком носоглотки, поздней диагностикой болезни, что объясняет низкий процент излечения. Исследования, которые проводились в последние годы, демонстрируют присутствие вируса Эпштейн-Барра у пациентов с раком носоглотки. В статье изучались показатели титров Ig G к VCA и NA Эпштейн-Барр вируса у пациентов с хроническим фарингитом и продемонстрирована корреляционная связь между высокими титрами показателей и наличием доклинической малигнизации в носоглотке.

Эти данные могут помочь при формировании групп риска по РН у больных с хроническим фарингитом, что может способствовать своевременной диагностике болезни.

Ключевые слова: рак носоглотки, хронический фарингит, вирус Эпштейн-Барр, иммунологические маркеры.

Література

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2007. – Т. 18. – С. 156 с.
2. Дифференциальная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Т.А. Афанасьева [и др.] // В сб.: Опухоли головы и шеи (Диагностика и лечение). – Томск. – 1994. – С. 19-20.
3. К методике дополнительного облучения больных раком носоглотки (60 Гр+30 Гр) / Б.М. Алиев, Т.П. Чуприк-Малиновская [и др.] // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – № 2. – С. 18-21.
4. Некоторые вопросы заболеваемости РСФСР злокачественными опухолями головы и шеи / Н.А. Тихонова, Е.В. Козлова, И.Б. Троицкая [и др.] // В сб.: Опухоли головы и шеи. – М., 1980. – Вып. IV. – С. 46-48.
5. Рак носоглотки: опыт лучевого и химиолучевого лечения / Б.М. Алиев [и др.] // Вестн. ОНЦ РАМН. – 1995. – № 1. – С. 26-32.
6. Современная диагностика рака носоглотки / Н.В. Белоусова, Б.К. Поддубный [и др.] // Соврем. онкол. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 3-11.
7. Чуприк-Малиновская Т.П. Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения / Т.П. Чуприк-Малиновская // Практик. онкол. – 2003. – Т. 4, №1. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh013/06.pdf.
8. Anim J.T. Nasopharyngeal carcinoma in Accara / J.T. Anim // West Afr. J. Med. – 1991. – P. 6-121.
9. Characterization of the antibody response to the latent infection terminal proteins of Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma / B. Freeh, U. Zimmer-Strobl, T. Yip. [et al.] // J. Of Gen. Virol. – 1993. – P. 811-818.
10. Coffin C.M. Familial aggregation of nasopharyngeal carcinoma and other malignancies / C.M. Coffin, S.S. Rich, L.P. Dehner // Cancer. – 1991. – P. 1323-1328.

CLINICOIMMUNOLOGICAL CAPABILITIES OF TIMELY DIAGNOSTICS
OF NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

*V.I. Popovych, V.I. Leshak, N.Y. Diachun, L.O. Zholudieva,
V.R. Romanchuk, I.S. Tsybran, V.M. Vanchenko*

Abstract. An increase of the incidence rate of pharyngeal carcinoma over the last few years and its delayed diagnostics, deteriorating a prognosis of the disease, stipulate the topical character of this particular topic. Present-day investigations demonstrate the presence of Epstein-Barr's virus in patients with nasopharyngeal carcinoma. The paper has studied the parameters of Ig G titers to VCA and NA of Epstein-Barr's virus in patients with chronic pharyngitis and has demonstrated a correlation between the high titers of the parameters and the presence of preclinical malignization in the nasopharynx. The obtained findings may help, when forming risk groups, based on nasopharyngeal carcinoma in patients with chronic pharyngitis that will improve the value of a timely diagnosis of the disease.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, chronic pharyngitis, Epstein-Barr's virus, immunological markers.

National University of Ukraine (Ivano-Frankivs'k, Ukraine),
National University (Uzhgorod, Ukraine),
Transcarpathian Regional Oncologic of Dispensary (Uzhgorod, Ukraine),
Regional Oncological Dispensary Center (Ivano-Frankivs'k, Ukraine)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 221-225

Надійшла до редакції 17.07.2012 року

© В.І. Попович, В.І. Лешак, Н.Ю. Дячун, Л.О. Жолудева, В.Р. Романчук, І.С. Цибран, В.М. Ванченко, 2012

УДК 616.716.1.4-002.4-006.04-07

О.В. Рибалов, О.С. Іваницька

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН
ТА ТОКСИЧНИХ ОСТЕОНЕКРОЗІВ ЩЕЛЕПНИХ КІСТОК

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Резюме. У статті доводиться необхідність посилення уваги до проблеми диференційної діагностики злоякісних новоутворень щелеп та їх токсичного остеонекрозу. Її актуальність зумовлена значною кількістю лікарських помилок при визначенні діагнозу як злоякісних пухлин, так і токсичного остеомієліту. Автори вказують на існування суттєвих відмінностей в анамнезі,

клінічній симптоматиці цих захворювань та особливостей у результатах лабораторних досліджень. Їх урахування дозволить оптимізувати діагностику та лікування даних хвороб.

Ключові слова: злоякісні пухлини щелеп, токсичний остеонекроз щелеп, диференційна діагностика.

Вступ. Боротьба з раком та іншими злоякісними новоутвореннями належить до глобальних проблем сучасного людства. Проте, незважаючи на титанічні зусилля науковців усього світу, спрямовані на подолання цієї недуги, в усіх країнах спостерігається стійке зростання не тільки захворюваності на рак, але й смертності від нього. Так, якщо у 2000 р. у світі зареєстровано більше 10 млн. випадків захворювання на злоякісні новоутворення і більше 6 млн. смертей від них, то до 2050 р., за прогнозами ВООЗ, ці показники зростуть відповідно до 24 млн. та 16 млн. [1].

Невпинно збільшується і кількість хворих на злоякісні новоутворення щелепно-лицьової ділянки. Останнім часом тільки в Україні щорічно реєструється більше 2400 нових випадків злоякісних патологій порожнини рота [2]. У Полтавській області частка цих злоякісних захворювань становить 2,3% від загальної кількості вперше виявлених онкологічних хвороб [3].

Загальновідомим є той факт, що шанси подолати рак значною мірою залежать від термінів його встановлення. Однак, на жаль, майже у 60% осіб із онкологічними захворюваннями порожнини рота діагностується злоякісний процес вже у III-IV стадії. Це пояснюється не лише несвоєчасним зверненням пацієнтів внаслідок безсимптомності перебігу хвороби на ранніх стадіях, але й відсутністю онкологічної настороги в лікарів-стоматологів, їх недостатньою обізнаністю з клінічними проявами цих захворювань, особливо, якщо врахувати, що вони є спільними з іншими хворобами. Тому проведення кваліфікованого диференційного діагностування є неодмінною умовою подальшого лікування [4].

Серед захворювань, що потребують їх розрізнення із злоякісними новоутвореннями, слід назвати токсичний некроз щелеп, викликаний вживанням наркотичних речовин [5, 6, 7]. Зростання кількості його випадків, що пов'язане із