

## ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ВІРУСНОГО НАЗОФАРИНГІТУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

*Каф. оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї  
(зав. – проф. В.І. Попович), Ів.-Франківського нац. мед. ун-ту*

Гострий назофарингіт (ринофарингіт, риновірусна інфекція, рідше – риноназофарингіт, епіфарингіт, побут.: застуда) – запалення слизової оболонки носової частини глотки, найчастіше інфекційної етіології. Пусковим моментом у розвитку захворювання майже завжди є вірусна інфекція [13]. Все частіше в поле зору отоларинголога попадає інфекція, яка викликається ДНК-вміщуючим  $\gamma$ -герпесвірусом IV типу – Епштейна-Барра (ВЕБ), який володіє виразною лімфотропністю [12, 14, 17]. Як відомо, носова частина глотки принципово відрізняється в своїй морфо-функціональній організації від носової порожнини та частин глотки, розташованих нижче. Асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом герпетичного вірусного ураження саме носової частини глотки, тобто є вхідними воротами. ВЕБ проникає в організм людини повітряно-крапельним шляхом в епітеліальні клітини носової частини глотки, руйнування яких призводить до поширення вірусу на суміжні структури, зокрема лімфоїдну тканину глоткового мигдалика [8]. В минулі роки лікар, як правило, стикався лише з маніфестними формами ЕБВ-інфекції, які клінічно діагностувалися як інфекційний мононуклеоз [2]. Разом з цим така клінічна симптоматика при первинному інфікуванні розгортається лише у невеликої частини хворих (до 7,1%). Як правило, при первинному інфікуванні характерним є гострий назофарингіт. У заражених епітеліальних клітинах триває репродукція ЕБВ. Під час реплікації вірусу, лізису і подальшої віремії уражається лімфотеткулярний апарат, що клінічно проявля-

ється у гіперплазії лімфоїдної тканини. Характерно збільшення глоткового мигдалика і шийних лімфовузлів. Після зараження ВЕБ реплікація вірусу в організмі людини і формування імунної відповіді може мати безсимптомний перебіг чи проявлятися помірними катаральними явищами у верхніх дихальних шляхах, які характеризуються тривалим рецидивуючим перебігом і наявністю клінічних та лабораторних ознак вірусної активності [1, 5, 19].

Таким чином, мішенню для ВЕБ є клітини в'їчастого епітелію, а в подальшому – імунної системи (глотковий мигдалик, Т-лімфоцити, макрофаги), в яких вірус здатний репродукуватися протягом тривалого часу, що обумовлює зниження їх функціональної активності з формуванням вторинного імунодефіцитного стану. Надалі в інфікованих епітеліальних клітинах і лімфоцитах можлива реактивація латентної інфекції. При цьому необхідно мати на увазі, що форми з короткочасним і тривалим (персистенція) перебуванням вірусу в організмі нерідко тісно пов'язані між собою – одна форма інфекції переходить в іншу [3, 5].

Вказані зміни призводять до розвитку хронічного фарингіту. При цьому імунна система не реагує на малі кількості патогенів, дозволяючи їм довго зберігатися в тканині мигдаликів – феномен імунологічної толерантності, характерний для цілої низки вірусів і, зокрема для ВЕБ. Як тільки віруси починають активно розмножуватися, імунна система знову починає боротьбу з ними – розвивається загострення процесу. Але коли мікроорганізм майже переможений, імунна система раптом перестає боротися і знову

ігнорує їх. Настає тимчасова ремісія. При цьому самі собою повторні запальні процеси можуть приводити до імунодепресії. Виникає "замкнуте коло" – імунологічна толерантність призводить до переходу фарингіту у хронічний процес, хронічний фарингіт, в свою чергу, призводить до імунодепресії, імунодепресія посилює імунологічну толерантність [11]. Це змусило хронічний епіфарингіт (назофарингіт) в МКХ десятого перегляду виділити як самостійну нозологічну одиницю („Захворювання J.31.1”).

Імунна система організму, зважаючи на всі протидії вірусу, здатна лише частково контролювати персистуючу ЕБВ інфекцію. Вирішальну роль у цьому відіграє лізис інфікованих клітин цитотоксичними Т-лімфоцитами і природними кілерами (ПК) [18]. За останніми даними, в процесі хронічної персистенції в епітелії і В-лімфоцитах ЕБВ може самостійно реалізовувати механізми імуносупресії, що не дозволяє імунній системі взяти під контроль інфекційний процес, ним же індукований або викликаний присутньою сторонньою мікрофлорою. При дослідженні імунного статусу у хворих спостерігається зміна структури і функції специфічних цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів. Крім того, у понад половини хворих знижена здатність до стимульованої продукції інтерферону (ІФН) [0, 15].

Лікування назофарингіту повинно починатися з визначення точного діагнозу та етіологічного фактору. Однак труднощі етіологічного лікування при вірусному процесі очевидні, в зв'язку з чим противірусні засоби використовуються тільки у разі важкого перебігу назофарингіту [16]. Пацієнтам з легким або середньо важким ступенем перебігу захворювання противірусна терапія не показана. Антибактеріальна терапія виправдана лише при відомій чи передбачуваній бактеріальній (стрептококовій) етіології гострого назофарингіту. Необґрунтована антибактеріальна терапія (при вірусній інфекції) сприяє розвитку резистентності до антибіотиків, а також може ускладнюватися іншими небажаними реакціями.

Разом з цим, враховуючи обмежені можливості етіологічного лікування хворих на гострий назофарингіт, особливо не бактеріальної етіології, виникає проблема ви-

бору препарату, який би володів комплексною дією, направленою на основні ланки етіології та патогенезу: противірусною, протимікробною, протизапальною та імуномодулюючою. Важливою вимогою до таких препаратів є ефективність та висока безпечність.

Даними властивостями володіє комбінований препарат «Імупрет». До складу препарату входять екстракти з кореня алтею (*Althaea officinalis*), квітів ромашки (*Matricaria chamomilla*), трави тисячолістника (*Achillea millefolium*), кори дуба (*Quercus robur*), листя грецького горіха (*Juglans regia*), трави хвоща польового (*Equisetum arvense*) і трави кульбаби (*Taraxacum officinale*). Імупрет відноситься до групи вискоелективних засобів, здатних стимулювати неспецифічні фактори захисту – підвищення фагоцитарної активності макрофагів і гранулоцитів, елімінацію мікроорганізмів [6, 21]. Використання препарату «Імупрет» при гострих запальних захворюваннях дихальних шляхів сприяє зниженню вираженості больових відчуттів, набряку слизової оболонки, а місцева обволікаюча дія зменшує подразнення слизової оболонки дихальних шляхів. За результатами численних досліджень виявлено, що застосування препарату «Імупрет» сприяє підвищенню противірусного захисту, переважно за рахунок збільшення продукції  $\gamma$ - і  $\alpha$ -інтерферону, а його противірусна активність розповсюджується на широкий спектр вірусів, здатних уражати верхні дихальні шляхи [10, 20]. Наявність у пацієнтів, інфікованих вірусом Епштейна-Барра, змін в імунитеті, індукованих вказаним вірусом, що володіє лімфотропною імуносупресивною активністю, обґрунтовує необхідність збалансованого противірусного та імунокоригуючого впливу, без якого вилікувати хворих на фарингіт досить проблематично [7].

**Метою нашого дослідження** було вивчення терапевтичного потенціалу рослинного імуномодулятора з противірусною дією «Імупрет» при лікуванні пацієнтів з приводу гострого вірусного назофарингіту.

#### **Матеріал і методи**

В дослідження включено 50 дітей, хворих на гострий вірусний назофарингіт. Клінічний діагноз у всіх пацієнтів визначав-

ся на підставі клініко-отоларингологічного, ендоскопічного обстеження, яке доповнювалось лабораторними, імунологічними дослідженнями. Комплексна оцінка результатів обстеження проводилась за серологічним профілем реакції ІФА до антигенів вірусу Епштейна-Барра – IgM-VCA/IgG-EA/IgG-EBNA, який співставлявся з клінічним перебігом захворювання. Виявлення підвищеного титру антитіл VCA або EA при наявності антитіл EBNA свідчить про хронічну або реактивовану ВЕБ-інфекцію, оскільки IgG-EBNA-антитіла виявляються на тлі безсимптомної інфекції, а також при реактивації хронічної інфекції. Відсутність антитіл EBNA свідчить про гострий варіант захворювання [4, 9].

Критеріями включення в дослідження були: визначений діагноз гострого вірусного назофарингіту тривалістю не більше 3 діб, вік хворих – від 6 до 12 років. Критерії виключення: назофарингіт із супутнім гострим середнім отитом, бронхітом чи іншими захворюваннями, що вимагають призначення антибіотиків чи НПЗП, наявність поліпозного, алергічного РС, анатомічних дефектів верхніх дихальних шляхів, що впливають на перебіг захворювання, наявність хронічних захворювань ВДШ, імунодефіцитних станів, природжених захворювань, пізня діагностика гострого назофарингіту (більше 3 днів до звертання за допомогою до лікаря).

Методом випадкового розподілу хворі були розподілені на 2 групи:

**Основна група (n=25)** – назальний деконгестант + іригаційна терапія (тричі на день) + топічний назальний антибіотик + «Імупрет» в стандартному дозуванні в режимі прийому 6 разів, на день до зникнення гострої симптоматики з наступним переходом в режим 4-разового прийому протягом 4 тижнів.

**Група порівняння (n=25)** – назальний деконгестант + іригаційна терапія (тричі на день) + топічний назальний антибіотик.

Оцінка ефективності лікування ґрунтувалась на аналізі динаміки основних симптомів на 3, 7 та 10-й дні лікування. Вираженість симптоматики оцінювалась в балах. Додатковим критерієм була наявність побічних проявів, термін клінічного одужання, відсутність рецидивів.

### **Результати**

Серед обстежених нами 50 дітей виявлено 13 (26%), у яких спостерігався серопротифіль (IgM-VCA+/IgG-EA-/IgG-EBNA+), що свідчило про реактивацію латентної ЕБВ-інфекції. Серопротифіль (IgM-VCA+/IgG-EA+/IgG-EBNA+), який виявлено у 23 (46%) пацієнтів, дав підставу діагностувати загострення хронічної персистуючої ЕБВ-інфекції. У 14 пацієнтів (28%) з серопротифілем (IgM-VCA+/IgG-EA-/IgG-EBNA-) мала місце гостра форма захворювання. Що стосується загальних клінічних симптомів інфекції, то слід відмітити, що практично у всіх дітей, незалежно від серопротифілю, симптоматика не характеризувалась значними системними клінічними проявами (висока лихоманка, явища інтоксикації), тому показань до проведення системної противірусної терапії не було.

При співставленні отриманих даних і ретроспективної оцінки анамнезу виявилось, що більшість дітей в минулому мали неодноразові епізоди респіраторних захворювань з аналогічною клінічною симптоматикою, а 32 (64%) хворих з 50 були на диспансерному обліку як часто хворіючі діти. Таким чином, на основі проведеної комплексної оцінки результатів обстеження можна констатувати наступне: тільки у 14 (28%) з 50 дітей з клінічним діагнозом гострий назофарингіт отримано лабораторне підтвердження гострого процесу. При лабораторному уточненні діагнозу у 36 (72%) з 50 обстежуваних відмічається хронічний малосимптомний перебіг герпес-вірусної інфекції, а загострення процесу маніфестує як гострий назофарингіт. Ретроспективна оцінка анамнезу свідчить про те, що практично у всіх цих пацієнтів були ознаки хронічного характеру перебігу процесу, оскільки 64% з них стояли на диспансерному обліку як часто хворіючі діти.

Всім хворим після визначення діагнозу, залежно від групи, в яку вони були включені, призначалось лікування. Важливим критерієм ефективності будь-яких лікарських засобів є динаміка клінічних проявів захворювання. Оскільки при вірусному назофарингіті запальний процес в носовій частині глотки можна умовно розподілити на дві складові частини – запалення слизо-

вої оболонки і запалення лімфоїдної тканини, то за таким принципом розподілено клінічні симптоми, виявлені у обстежуваних пацієнтів з метою вивчення їх динаміки в процесі лікування. Для запалення слизової оболонки задніх відділів носової порожнини та носової частини глотки, глоткового мигдалика характерними були їх гіперемія та набряк. Для запалення лімфоїдної тканини характерне збільшення глоткового мигдалика і пов'язана з ним гугнявість, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (задня шийна група) та гіперплазія лімфоїдних елементів задньої стінки глотки.

Вираженість симптоматики гострого назофарингіту у дітей основної та групи порівняння до початку лікування практично не відрізнялась (рис. 1, 2).

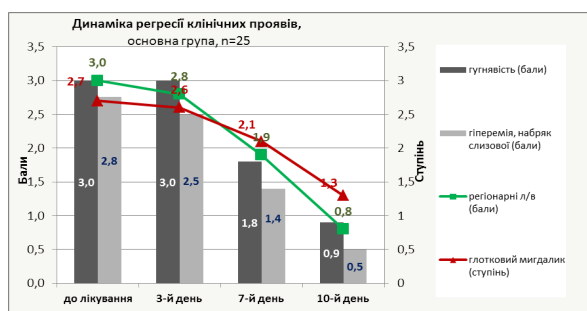


Рис. 1. Динаміка регресії основних клінічних проявів назофарингіту у пацієнтів основної групи.

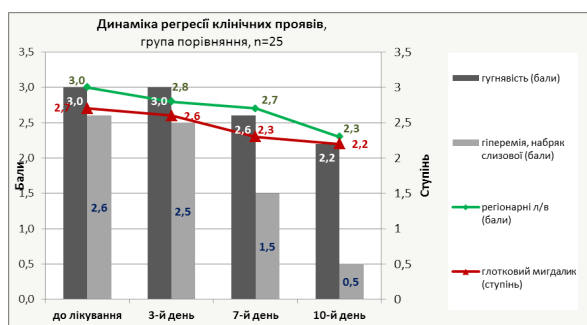


Рис. 2. Динаміка регресії основних клінічних проявів назофарингіту у пацієнтів групи порівняння.

Згідно з протоколом дослідження оцінка результатів проводилась на третій, сьомий та десятій дні лікування. Оцінювалась динаміка регресії симптомів, характерних для запалення слизової оболонки. Відмічалось зменшення вираженості скарг на не-

приємні відчуття в носовій частині глотки, утруднення носового дихання у пацієнтів обох груп, які можна було співставити за інтенсивністю. У пацієнтів основної групи, які приймали «Імупрет», при ендоскопічному огляді виявлено зменшення гіперемії та набряку слизової оболонки задніх відділів носової порожнини та носової частини глотки з 2,8 до 2,5 балів на 3-й день, до 1,4 – на 7-й і до 0,5 – на 10-й день лікування, що було об'єктивним підтвердженням зменшення вираженості суб'єктивних скарг (рис. 1). Аналогічна динаміка спостерігалась і у пацієнтів групи порівняння, що приймали стандартну терапію (рис. 2). На 3-й день явища гіперемії та набряку слизової оболонки задніх відділів носової порожнини та носової частини глотки зменшились з 2,6 до 2,5 балів, на 7-й до 1,5 і на 10-й – до 0,5 балів, що також слугувало об'єктивним підтвердженням зменшення вираженості суб'єктивних скарг.

Таким чином, порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів, характерних для запалення слизової оболонки при гострому назофарингіті, за критерієм суб'єктивних скарг і вираженості гіперемії та набряку слизової оболонки показав співставимі результати між групами, які можна було співставити, хоча на рівні тенденції в основній групі зазначені показники були в деякій мірі кращими.

Критеріями оцінки ступеня запалення лімфоретикулярної тканини глотки були гугнявість, пов'язана із збільшенням глоткового мигдалика, та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів (задня шийна група). В процесі лікування у обстежуваних основної групи, що додатково до стандартної терапії приймали «Імупрет», значно зменшилась інтенсивність гугнявості – з 3 балів на початку лікування до 1,8 бала на 7-й його день і до 0,9 - на момент завершення лікування на 10-й день (рис. 1). У групі порівняння динаміка регресії цього симптому була значно повільніша: з 3 балів на початку лікування – до 2,6 бала на 7-й його день і до 2,2 – на 10-й день (рис. 2). Фактично у пацієнтів групи порівняння гугнявість залишилась без змін, оскільки вираженість цього симптому на момент завершення лікування (2,2 бала) практично не відрізня-

лась від моменту його початку (3,0 бали). Як відомо, вираженість гугнявості безпосередньо пов'язана із збільшенням розмірів глоткового мигдалика. У хворих основної групи в процесі лікування відмічалось значне зменшення розмірів глоткового мигдалика, який на 10-й день зменшився до 1,3 ступеня в порівнянні з 2,7 на його початку (рис. 1). У пацієнтів групи порівняння розміри глоткового мигдалика залишились практично без змін: ступінь 2,7 – на початку лікування і 2,2 – на 10-й його день (рис. 2).

На 10-й день у пацієнтів основної групи, що лікувалась з використанням «Імупрету», значно зменшились розміри шийних лімфатичних вузлів задньої групи – до 0,8 в порівнянні з 3 балами на початку лікування (рис. 1). На момент завершення лікування при пальпації визначались дрібні, практично безболісні лімфовузли. У хворих групи порівняння вираженість вказаного симптому залишалась без динаміки: 3 бали – на початку лікування і 2,3 – на 10-й день (рис. 1). Аналогічно з динамікою зменшення збільшених лімфатичних вузлів була динаміка зменшення гіперплазії лімфоїдних елементів задньої стінки глотки. На момент оцінки результатів на 10-й день у осіб основної групи відмічались поодинокі рожеві та незначні за розміром лімфоїдні гранули в товщі слизової оболонки задньої стінки глотки. Натомість у обстежуваних групи порівняння спостерігались яскраві та збільшені лімфоїдні гранули, дифузно «розкидані» в товщі слизової оболонки задньої стінки глотки.

Порівняльний аналіз за критеріями ступеня регресії вираженості клінічних проявів запалення лімфоретикулярної тканини показав значно кращу ефективність лікування пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння. Динаміка клінічного ефекту за критеріями вираженості гугнявості, розмірів глоткового мигдалика та збільшених лімфатичних вузлів задньої шийної групи у хворих основної групи виявилась значно інтенсивнішою в порівнянні з контрольною групою, де його динаміка мала тільки незначну тенденцію до покращання. Відмічено достовірну різницю за вказаними критеріями між обома групами пацієнтів. Отже, за цими критеріями лікування з приводу гострого вірусного назофарингіту пре-

паратом «Імупрет» дозволяє швидше досягнути бажаного клінічного ефекту в порівнянні зі стандартною терапією з використанням топічного назального антибіотика.

Таким чином, порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів показав, що ефективність лікування пацієнтів основної групи та групи порівняння можна співставляти за критерієм інтенсивності скарг, характерних для запалення слизової оболонки, при гострому назофарингіті, зокрема за вираженістю гіперемії та набряку (за даними ендоскопії). Відмічено однаково швидке зменшення вираженості вказаних симптомів у пацієнтів обох груп з тенденцією до кращих результатів у хворих, що приймали «Імупрет». Однак динаміка клінічного ефекту за критеріями регресії симптомів, характерних для запалення лімфоретикулярної тканини вираженість гугнявості, розміри збільшеного глоткового мигдалика, ступінь збільшення лімфатичних вузлів задньої шийної групи та гіперплазії лімфоїдних елементів слизової оболонки задньої стінки глотки, у пацієнтів основної групи виявилась значно інтенсивнішою, ніж в контрольній групі, де динаміка клінічного ефекту мала тільки незначну тенденцію до покращання. Відмічено достовірно більш швидке зменшення вираженості вказаних симптомів у обстежуваних, які приймали «Імупрет». Таким чином, завдяки активній противірусній та імуномодуючій дії «Імупрету» лікування дозволяє досягнути бажаного клінічного ефекту в порівнянні із стандартним лікуванням з використанням топічного назального антибіотика, оскільки впливає на основні етіологічні та патогенетичні ланки гострого вірусного назофарингіту.

#### ***Лабораторні критерії ефективності лікування***

#### **Оцінка ефективності лікування за параметрами загального аналізу крові**

Згідно зі схемою обстеження пацієнтів, включених у дослідження, до початку та після закінчення лікування (на 10-й день) проводився загальний аналіз крові за наступними показниками: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, лімфоцити, ШОЕ.

Як відомо, у дітей вікової групи від 6 до 12 років референтні значення кількості лімфоцитів коливаються від 28 до 40%. При

назофарингітах вірусної етіології звичайно у формулі крові відмічається наявність лімфоцитозу (не менше 15% в порівнянні з

віковою нормою). Результати аналізу динаміки цих параметрів наведені в таблиці для основної та групи порівняння.

Дані лабораторного дослідження у хворих до и після лікування

Показники загального аналізу крові	Досліджувані показники у хворих, M±m		
	до лікування	після лікування	
		1-а група, основна (n-25)	2-а група, порівняння (n-25)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,48±0,36	3,49±0,37	3,50±0,37
Гемоглобін, г/л	125,5±10,60	125,6±10,80	127,6±10,50
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,08±1,19	5,45±0,44	5,50±0,45
Лімфоцити (%)	46,00±4,60	38,20±2,30	43,36±3,80
ШОЕ, мм/год	8,5±3,05	7,6±2,15	7,8±2,10

На підставі даних таблиці можна стверджувати, що показники загального аналізу крові відповідали змінам, характерним для неускладненого перебігу гострого вірусного назофарингіту. Еритроцити, гемоглобін і загальна кількість лейкоцитів до та після лікування знаходились в межах референтних значень у всіх пацієнтів обох груп, а їх зміни були статистично недостовірними. Процентне співвідношення лімфоцитів у лейкоформулі до початку лікування було вище референтних значень у всіх пацієнтів обох груп, що слугує об'єктивним підтвердженням саме вірусного характеру запального процесу в носовій частині глотки. В процесі лікування хворих 1-ї групи, що приймали додатково «Імупрет», на 10-й день спостерігалось виражене зменшення кількості лімфоцитів до референтних значень, що, без сумніву, свідчило про ефективність призначеного лікування. У обстежуваних групи порівняння виявлено тенденцію до зменшення рівня лімфоцитозу, однак у більшості осіб цієї групи даний показник був вищим за референтні значення. Різниця в показниках обох груп статистично достовірною.

Збільшення ШОЕ (>15 мм/год) мало місце на початку лікування у 5 пацієнтів з основної та у 4 з групи порівняння. До моменту завершення лікування ці показники нормалізувались у всіх хворих обох груп, що свідчило про регресію явищ запалення.

#### **Оцінка побічних проявів лікування**

В ході дослідження були зареєстровані побічні прояви у пацієнтів основної гру-

пи. Зокрема у 3 з 25 обстежуваних на 3-4 день терапії імупретом відмічалось транзиторне підвищення температури до 38<sup>0</sup>С. Хворі скаржились на біль у м'язах. Зазначені прояви були розцінені як побічні, оскільки не були очікуваними, але мали достовірний зв'язок з його прийомом. У пацієнтів групи порівняння таких проявів не було.

Транзиторне підвищення температури та поява м'язового болю при лікуванні імупретом можна пояснити особливостями його достатньо складного механізму дії. Зокрема, імупрет володіє вираженою протівірусною активністю, переважно за рахунок підвищення продукції  $\gamma$ - та  $\alpha$ -інтерферону. Як відомо, стимуляція продукції ендogenous інтерферону в ряді випадків може супроводжуватись розвитком так званого «грипоподібного синдрому», що і зумовило появу вказаної симптоматики у частини обстежуваних пацієнтів. Проте ці явища мали швидкоминучий характер, незначний ступінь вираженості, не вимагали відміни досліджуваного препарату і призначення додаткового лікування. Препарати, що використовувались у пацієнтів групи порівняння протівірусною активністю не володіють, тому вказана симптоматика у них не визначалась.

#### **Оцінка віддалених результатів лікування**

Важливим критерієм ефективності лікування при будь-яких захворюваннях, і, відповідно, критерієм ефективності лікарських засобів є відсутність рецидивів. Тривалість безрецидивного періоду у пацієнтів

обох груп відслідковувалась протягом 4-місячного строку в осінньо-весняний період, найбільш небезпечний, з точки зору захворюваності на респіраторні вірусні інфекції, зокрема на вірусний назофарингіт. За період спостереження повторних епізодів гострого вірусного назофарингіту не зареєстровано ні в одного хворого основної групи (з використанням імупрету), незважаючи на те, що практично всі вони знаходились на диспансерному обліку як часто хворіючі діти.

В групі порівняння повторний епізод захворювання відмічався практично у всіх – у 21 з 25, що становить 84%. Рецидив назофарингіту виник в період від 24 до 36 днів (в середньому –  $28 \pm 2,15$ ). Повторний епізод захворювання слугував показанням для призначення лікування з використанням імупрету, аналогічного для пацієнтів основної групи. Після завершення вказаного лікування відмічалась значно краща клінічна динаміка.

### **Обговорення результатів**

Як відомо, етіологічним фактором розвитку назофарингіту майже завжди є вірусна інфекція, а асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом саме герпетичного ураження носової частини глотки, зокрема вірусом Епштейна-Барра, оскільки мішенню для ВЕБ є клітини глоткового мигдалика, Т-лімфоцити, макрофаги. Для первинного інфікування характерним є гострий назофарингіт. Його наслідками можуть бути як одужання, так і безсимптомне вірусоносійство, латентна ВЕБ-інфекція, реактивація ВЕБ, хронічна рецидивуюча ВЕБ-інфекція, а форми з короткочасним і тривалим (персистенція) перебуванням вірусу в організмі нерідко тісно пов'язані між собою – одна форма інфекції переходить в іншу, що забезпечує наявність недіагностованих, практично безсимптомних форм хронічного ВЕБ назофарингіту. В сучасних умовах інфікованість населення ВЕБ складає 80-100%. При реактивації латентної інфекції розвивається клініка гострого назофарингіту, який по своїй суті є загостренням хронічного. Саме цим пояснюється результат комплексної клініко-лабораторної

оцінки результатів обстеження, за якою тільки у 14 (28%) з 50 хворих на гострий назофарингіт отримано лабораторне підтвердження гострого процесу. У більшості обстежуваних – у 36 (72%) з 50 відмічається хронічний, малосимптомний перебіг, а загострення процесу маніфестує як гострий назофарингіт. Проте ретроспективна оцінка анамнезу свідчить про те, що практично у всіх цих пацієнтів були ознаки хронічного, малосимптомного характеру перебігу процесу, оскільки 64% з них стояли на диспансерному обліку як часто хворіючі діти. Таким чином, практично у всіх 50 (100% хворих, що звернулись до отоларинголога з приводу гострого назофарингіту, провідним етіологічним фактором була герпес-вірусна інфекція, зокрема вірус Епштейна-Барра, причому тільки менше третини пацієнтів – 28% мали гострий характер процесу. У більшості пацієнтів – 72% було загострення хронічного ВЕБ назофарингіту.

При назофарингіті ВЕБ етіології вірус проникає в епітеліальні клітини носової частини глотки, руйнування яких призводить до поширення вірусу на суміжні структури, зокрема лімфоїдну тканину глоткового мигдалика. Саме тому діагноз гострого назофарингіту, як ніякий інший запальний процес, має цілу низку аналогів: ринофарингіт, риновірусна інфекція, риноназофарингіт, епіфарингіт, аденоїдит. В зв'язку з особливостями вірусного ураження саме носової частини глотки запалення цієї локалізації при, зокрема, герпесвірусному ураженні, на відміну від назофарингіту іншої етіології (бактеріальний, алергічний), можна умовно розподілити на дві складові частини: запалення слизової оболонки і запалення лімфоїдної тканини.

Порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів показав можливість співставлення ефективності лікування пацієнтів основної групи і групи порівняння за критерієм інтенсивності скарг, характерних для запалення слизової оболонки при гострому назофарингіті, зокрема вираженості гіперемії та набряку (за даними ендоскопії). Відмічено однаково швидке зменшення вираженості зазначених симптомів у пацієнтів обох груп з тенденцією до кращих результатів у осіб, які приймали «Імупрет». Така

динаміка регресії симптоматики, характерної для запалення слизової оболонки, пов'язана з протизапальною та протиінфекційною дією топічного назального антибіотика та «Імупрету», яку можна співставити за ефективністю. Проте поєднання у комплексному фітоніринговому препараті «Імупрет», крім противірусної і протизапальної, додаткової дублячої, ранозагоюючої, імуномодулюючої та антиоксидантної дії забезпечує кращий і швидший клінічний ефект. Кращий клінічний ефект «Імупрету» пов'язаний з його додатковим комплексним впливом на запалену слизову оболонку.

Динаміка клінічного ефекту за критеріями регресії симптомів, характерних для запалення лімфоретикулярної тканини – вираженості гугнявості, ступеня збільшення глоткового мигдалика і лімфатичних вузлів задньої шийної групи та гіперплазії лімфоїдних елементів слизової оболонки задньої стінки глотки, у пацієнтів основної групи виявилась значно інтенсивнішою в порівнянні з контрольною групою, де динаміка клінічного ефекту мала тільки незначну тенденцію до покращання. Відмічено достовірно більш швидке зменшення вираженості вказаних симптомів у хворих, які приймали «Імупрет». Суттєва різниця в ефективності лікування за наведеними критеріями пов'язана з тим, що на відміну від топічного назального антибактеріального препарату «Імупрет» володіє вираженою противірусною та імунологічною активністю, що у хворих на вірусні, зокрема ВЕБ асоційовані, назофарингіти має визначальне значення.

Як відомо, імунна система організму, зважаючи на всі протидії вірусу, здатна лише частково контролювати гостру чи персистуючу ЕБВ інфекцію, що і обумовлює схильність гострих процесів до затяжного перебігу та трансформації у хронічні. Будучи внутрішньоклітинними паразитами, віруси захищені від прямої дії нейтралізуючих антитіл, і тільки вихід в оточуюче середовище внаслідок руйнування клітин хазяїна робить їх доступними для специфічних імуноглобулінів. За останніми даними, під час хронічної персистенції в епітелії і В-лімфоцитах ЕБВ самостійно може реалізовувати механізми імуносупресії, що не дозволяють імун-

ній системі взяти під контроль інфекційний процес, ним же індукований або викликаний присутньою сторонньою мікрофлорою. При дослідженні імунного статусу у хворих спостерігається також зниження вмісту і функції специфічних цитотоксичних лімфоцитів, природних кілерів. Крім того, більш ніж у половини пацієнтів знижена здатність до стимульованої продукції інтерферону (ІФН). Саме на ці механізми імунітету, разом з вираженою противірусною, протизапальною, дублячою, ранозагоюючою дією, і спрямовані основні ефекти складових компонентів «Імупрету». Так, екстракт кореня алтею стимулює реакції фагоцитозу. Квітки ромашки аптечної та трава хвоща польового мають імуномодулюючу дію. Листя горіха і кора дуба володіють протизапальною та противірусною активністю. Ефірне масло трави деревію також має противірусну активність. Трава кульбаби також проявляє імуномодулюючу дію. В зв'язку з цим Імупрет відноситься до групи високоефективних засобів, здатних стимулювати неспецифічні фактори захисту.

Вирішальну роль у реалізації імуномодулюючого ефекту імупрету в умовах вірусного назофарингіту відіграє активація цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних кілерів (ПК), які забезпечують лізис інфікованих клітин. Очевидною здатністю Т-лімфоцитів є специфічність їх дії на клітину-мішень, тобто знищення тільки тих клітин, які уражені вірусними частинками. В цій специфічності закладений великий біологічний зміст – не порушуючи клітини в цілому, цитотоксичні Т-лімфоцити звільняють організм від вірусної інфекції, оскільки знищують тільки уражені вірусом клітини. Природні кілери також проявляють цитотоксичну дію шляхом вивільнення з цитоплазматичних гранул білків перфоринів та гранзимів, що змушують клітину-мішень гинути шляхом апоптозу. Довершує справу стимулюючий вплив на реакції фагоцитозу через посилення хемотаксису фагоцитів і поглинання патогенів фагоцитами та активація «кисневого вибуху» в імунних клітинах, що тим самим підвищує ефективність реакції клітинного імунітету.

Поряд з вираженою імуномодулюючою дією, імупрет володіє і противірусною



активністю, яка надзвичайно актуальна в умовах персистенції герпесвірусів у більшості хворих на вірусний назофарингіт. За результатами численних досліджень виявлено, що застосування препарату «Імупрет» сприяє підвищенню противірусного імунітету, переважно за рахунок підвищення продукції  $\gamma$ - і  $\alpha$ -інтерферону, його активність відносно вірусів можна співставити з синтетичними аналогами, особливо в умовах імунодефіциту.

Завдяки вказаним властивостям комплексний фітоніринговий препарат «Імупрет» фактично є препаратом вибору для лікування хворих на гострий вірусний назофарингіт. Отримані дані свідчать про високий клінічний результат, на відміну від результатів у пацієнтів, що отримували стандартне лікування. Ні один з компонентів лікування засобів у хворих контрольної групи не володіє ні противірусною, ні імуномодулюючою дією. Фактично, клінічний ефект у пацієнтів вказаної групи досягався шляхом зменшення запальних проявів на слизовій оболонці носової частини глотки, що в умовах вірусного назофарингіту є по суті симптоматичним лікуванням, яке вимагає обов'язкового додаткового призначення противірусних та імуномодулюючих препаратів. Терапія імупретом виконує роль етіологічного та патогенетичного лікування, оскільки завдяки своїй комплексній дії перекриває всі основні ланки етіопатіології та тогенезу вірусного назофарингіту і може призначатись в якості монотерапії.

Як відомо, при назофарингітах вірусної етіології у формулі крові визначається збільшення кількості лімфоцитів, як реакція лімфоретикулярної тканини на вірусну інфекцію. В процесі лабораторного моніторингу ефективності лікування у пацієнтів 1-ї групи, які приймали додатково «Імупрет», на 10-й день відмічалось виражене зменшення кількості лімфоцитів до референтних значень, що, без сумніву, свідчило про ефективність призначеного лікування. В групі порівняння спостерігалась тенденція до зменшення рівня лімфоцитозу, однак у більшості хворих цієї групи даний показник був вищим за референтні значення. Різниця між показниками в обох групах статистично достовірна.

Для ВЕБ асоційованого назофарингіту характерним є імунодефіцит та пов'язана з ним імунологічна толерантність. Розвивається "замкнуте коло" – імунологічна толерантність призводить до переходу фарингіту в хронічний процес, хронічний фарингіт, у свою чергу, викликає імунодепресію, імунодепресія посилює імунологічну толерантність. Саме тому серед обстежених нами у більшості – у понад 70% мав місце хронічний, рецидивуючий характер захворювання з в'ялим перебігом, який маніфестував клінікою гострого вірусного назофарингіту.

В зв'язку з цим важливим критерієм ефективності лікування є відсутність рецидивів у віддаленому періоді. За період 4-місячного спостереження повторних епізодів гострого вірусного назофарингіту не зареєстровано ні в одного пацієнта основної групи (з використанням імупрету). В групі порівняння повторний епізод захворювання виявлявся практично у всіх обстежуваних – у 21 з 25, що становить 84%. Рецидив назофарингіту виник в період від 24 до 36 днів (в середньому  $28 \pm 2,15$ ). Повторний епізод захворювання слугував показанням для призначення лікування з використанням імупрету, як і в основній групі. Після завершення вказаного лікування відмічалась значно краща клінічна динаміка.

Отже, «Імупрет» є високоефективним та безпечним лікарським засобом, в якому в одній лікарській формі на основі семи лікарських рослин раціонально поєднуються протизапальна, ранозагоююча, антибактеріальна та противірусна дія з основною - імуномодулюючою дією. Завдяки його комплексному впливу на основні ланки етіології та патогенезу досягається швидкий і значущий терапевтичний ефект, який зберігається у віддаленому періоді. Наявність у пацієнтів змін в імунітеті, індукованих вірусом Епштейна-Барра, приводить до того, що назофарингіт у них є або наслідком імунодефіциту, або постійно персистуюче запалення призвело до формування вторинного імунодефіциту. Тому саме таким особам показана імунокорекція, без якої вилікувати хворих на назофарингіт досить проблематично, а «Імупрет» є фактично безальтернативним комплексним препаратом вибору для лікування пацієнтів зазначеної категорії.

### **Висновки та рекомендації**

1. При гострому вірусному назофарингіті, поряд з ураженням слизової оболонки носової частини глотки, розвивається вірусне запалення лімфоїдної тканини, що супроводжується реакцією лімфоретикулярного апарату, а асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом саме герпетичного ураження носової частини глотки, зокрема вірусом Епштейна-Барра, оскільки мішенню для ВЕБ є клітини глоткового мигдалика.

2. Стандартне лікування без імуномодулюючої та противірусної терапії має сим-

птоматичний характер, оскільки не впливає на механізм вірусного запалення лімфоїдної тканини глотки.

3. Включення в схему лікування препарату «Імупрет» з комплексним імуномодулюючим та противірусним впливом на етіологію та патогенез запалення лімфоретикулярної тканини забезпечує достовірно кращий порівняно з контролем регрес клінічних проявів, тривалий безрецидивний період, а тому може бути рекомендований як препарат вибору для лікування та профілактики гострого вірусного назофарингіту.

### **Література**

1. Баринский И. Ф. Герпетическая инфекция как вторичный иммунодефицит и пути его коррекции // ВИНТИ, серия «Иммунология». – М., 1988. – Т. 22. – С. 126-146.
2. Баринский И. Ф., Шубуладзе А. К., Каспаров А. А., Гребенюк В. И. Герпес (этиология, диагностика, лечение). – М., 1986. – 206 с.
3. Беляков И.М. Имунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – № 4. – С.7-13.
4. Зуев В. А. Лабораторная диагностика латентных, хронических и медленных вирусных инфекций. – М., 1979. – 183 с.
5. Казмірчук В.С., Мирошникова М.І. Імунний статус у дітей з Епштейна-Барра вірусною інфекцією // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – №3. – С. 34.
6. Комбинированный растительный препарат укрепляет иммунитет // Medical Nature. – 2011. – №8. – С. 30-32
7. Крючко Т.О. Шляхи оптимізації ефективності лікування дітей з рецидивним герпетичним стоматитом, С.М. Бабаніна, О.О. Карпенко, М.Ю. Бабаніна, О.А. Пилипенко. – Современная педиатрия. – 2012. – 1(41).
8. Кужко М.М. Клинико-функциональная характеристика хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, сочетающихся с хроническим воспалением носовой части глотки // Пульмонология. – 1991. – №10. – С. 78-80.
9. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш. и соавт. Клинические формы хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2003; 9: 32-8.
10. Мельников О.Ф. Иммуномодуляция фитопрепаратами в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (экспериментальные и клинико-иммунологические исследования) // О.Ф. Мельников, Н.А. Пелешенко, Д.Д. Заболотная и соавт. – Киев, 2013. – 108 с.
11. Никольский И. С., Юрченко В. Д., Никольская К. И. Характеристика активной хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции: клинико-иммунологический синдром // Современные инфекции. – 2003. – № 3. – С. 60-62.
12. Попович В.И. ОРВИ и острый риносинусит: взаимосвязанные звенья одного процесса / В.И. Попович, И.В. Кошель // <http://health-ua.com/articles/10098.html>.
13. Попович В.І. Роль вірусу Епштейна-Барра в етіології та перебігу запальних захворювань верхніх дихальних шляхів / В.І. Попович // <http://health-ua.com/articles/9625.html>.
14. Радионов В.Г., Притуло О.А., Андрашко Ю.В. Герпесвирусные заболевания человека. – Луганск: ИПЦ „Элтон-2”, 2004.
15. Сарычев А.М. Особенности клинических проявлений и иммунопатогенеза хронической Эпштейна-Барра вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2004.
16. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. Герпесвирусные инфекции у детей. Часть III. Эпштейна-Барр вирусная инфекция. – Ростов-на-Дону, 2004.
17. Титов Л.П., Самойлович Е.О., Кочановский Б., Вольф Х.И. Серологические и эпидемиологические особенности инфекции, вызванной ВЭБ в Республике Беларусь // Вопр. вирусол. – 1999. – Т.44. – С. 21-24.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. – 2000. – №1. – С. 60-64.

19. Юлиш Є.І., Волосовець О.П., Кривопустов та співавт. Роль вірусу Епштейна-Барра у стані здоров'я дітей, які часто і тривало хворіють // Інфекційні хвороби. – 2005. – №2. – С. 34-39.
20. Berger T. – MMW-Fortschr. Med.Originalien II. – 2008. – P. 85-90.
21. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin – 2 secretion in LPS-and /or IL-1 $\beta$ -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO1030) // J. of Ethnopharmacology. – 2010. – P. 228-233.

## References

1. Barinskii I.F. Herpetic infection as secondary immunodeficiency and its correction routes // All-Russian Institute of Scientific and Technical Information, "Immunology" series. M., 1988. Vol. 22. P. 126-146.
2. Barinskii I.F., Shubuladze A.K., Kasparov A.A., Hrebenuk V.I. Herpes (etiology, diagnostics, therapy). – M., 1986. 206 p.
3. Beliakov I.M. Immune system of mucosa // Immunology. – 1997. – No 4. – P. 7-13.
4. Zuev V.A.. Laboratory diagnostics of latent, chronic, and slow viral infections. – M. – 1979. – 183 p.
5. Kazmirchuk V.Ye., Myroshnykova M.I. Immune status in children with Epstein-Barr viral infection // Perinatology and Pediatrics. – 2001. – No 3. – P. 34.
6. A combination plant product enhances the immunity. // Medical Nature. – No 8. – 2011. – p. 30-32.
7. Ways to optimize the efficacy of treating children with recurrent herpetic stomatitis. T.O. Kriuchko, S.M. Babanina, O.O. Karpenko, M.Yu. Babanina, O.A. Pylypenko. – Modern Pediatrics. – 1 (41). – 2012.
8. Kuzhko M.M. Clinical-functional characteristics of chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma with concomitant chronic inflammation of nasopharynx // Pulmonology. – 1991. – No 10. – P. 78-80.
9. Malashenkova I.K., Didkovskii N.A., Sarsaniia Zh.Sh. et al. Clinical forms of chronic Epstein-Barr viral infection: diagnostics and therapy issues // Doctor in Charge. – 2003; 9: 32-8.
10. Immunomodulation with phytoproducts in therapy of inflammatory diseases of upper airways (experimental and clinical-immunological studies) // O.F. Melnikov, N.A. Peleshenko, D.D. Zabolotna et al. – Kyiv. – 2013. – 108 p.
11. Nikolskii I.S., Yurchenko V.D., Nikolskaia K.I. Characteristics of active chronic Epstein-Barr viral infection: clinical-immunological syndrome // Current Infections. – 2003. – No 3. – P. 60-62.
12. ARVI and acute rhinosinusitis: interrelated links of a common process V.I. Popovych, I.V. Koshel // <http://health-ua.com/articles/10098.html>
13. The role of Epstein-Barr virus in etiology and course of upper airways inflammatory diseases V.I. Popovych // <http://health-ua.com/articles/9625.html>
14. Radionov V.G., Prytulo O.A., Andrashko Yu.V. Human diseases induced by herpes virus. – Luhansk: "Elton-2" Printing Center, 2004.
15. Sarychev A.M. Particulars of clinical manifestations and immunopathogenesis of chronic Epstein-Barr viral infection. // Author's abstract of PhD thesis in Medicine. Rostov-on-Don. – 2004.
16. Symovian E.N., Denysenko V.B. Herpes virus infections in children. Part III. Epstein-Barr viral infection. // Rostov-on-Don. – 2004.
17. Titov L.P., Samoiloivych E.O., Kochanovskii B., Wolf H.I. Serological and epidemiological particulars of infection caused by Epstein-Barr virus in the Republic of Belarus // Virological Issues. – 1999. – Vol. 44. – P. C. 21-24.
18. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Modern concepts of body protection from infections // Immunology. – 2000. – No 1. – P. 60-64.
19. Yulish Ye.I., Volosovets O.P., Kryvopustov et al. The role of Epstein-Barr virus in health state of children susceptible to frequent and long-term diseases // Infectious Diseases. – 2005. – No 2. – P. 34-39.
20. Berger, T. – MMW-Fortschr. Med.Originalien II. – 2008. – p. 85-90.
21. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin – 2 secretion in LPS-and /or IL-1 $\beta$ -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO1030) // Journal of Ethnopharmacology. – 2010. – p. 228-233.

Надійшла до редакції 25.11.14.

© В.І. Попович, І.В. Кошель, 2014

## ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО НАЗОФАРИНГИТА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

*Попович В.И., Кошель И.В. (Ив.-Франковск)*

### *Резюме*

Проведено динамическое обследование 50 больных острым вирусным назофарингитом с анализом динамики основной симптоматики в процессе лечения. Отмечено, что при остром вирусном назофарингите, наряду с поражением слизистой оболочки, развивается воспаление лимфоретикулярной ткани, причем ассоциация лимфоидной ткани глоточной миндалины с респираторным эпителием является предпосылкой именно герпесвирусного поражения носовой части глотки, в частности вирусом Эпштейна-Барра. Стандартное лечение без применения противовирусной и иммуномодулирующей терапии носит практически симптоматический характер, поскольку не влияет на механизм вирусного воспаления лимфоидной ткани. Включение в схему лечения препарата «Имупрет» с комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием обеспечивает достоверно лучшую регрессию клинических проявлений, длительный безрецидивный период и поэтому может быть рекомендован как препарат выбора для лечения пациентов и профилактики острого вирусного назофарингита.

**Ключевые слова:** вирусный назофарингит, вирус Эпштейна-Барра, противовирусная, иммуномодулирующая терапия.

## PECULIARITIES OF AETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF ACUTE VIRAL NASOPHARYNGITIS IN MODERN CONDITIONS

*Popovych V.I., Koshel I.V. (Ivano-Frankivsk)*

### *Summary*

*Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: popovychvasyl@gmail.com*

Dynamic follow-up of 50 patients with acute viral nasopharyngitis and evaluation of the main symptoms dynamics during therapy was carried out. It has been noticed that acute viral nasopharyngitis, besides mucosal affection, leads to lymphoreticular tissue inflammation, and association of pharyngeal tonsil lymphoid tissue with respiratory epithelium is a prerequisite of nasopharynx affection with herpes virus, in particular, Epstein-Barr virus. Conventional therapy not including antiviral or immunomodulatory therapy has almost symptomatic nature as it does not affect the mechanism of lymphoid tissue viral inflammation. Inclusion of Imupret possessing complex immunomodulatory and antiviral activity to therapy schedule assures reliably improved regression of clinical manifestations, prolonged remission-free period, and thus can be recommended as the drug of choice for acute viral nasopharyngitis therapy and prevention.

**Key words:** viral nasopharyngitis, Epstein-Barr virus, antiviral, immunomodulatory therapy.