

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.4

Попова И.А., Литвицкий П.Ф., Будник И.А., Андриуца Н.С.

Этиопатогенетическое обоснование алгоритма специфической противовирусной терапии хронических воспалительных форм патологии ротоглотки, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Москва, Россия, Трубецкая ул., д. 8

В связи с доказанной существенной ролью герпесвирусной инфекции в возникновении и рецидивировании различных форм патологии ротоглотки в настоящем исследовании поставлена **цель** – сформулировать, с учетом данных об этиологии и патогенезе герпетической инфекции, и апробировать алгоритм применения специфических противовирусных препаратов для лечения хронических форм воспаления ротоглотки, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией.

Методика. В исследование включены 170 пациентов с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки, которые предварительно прошли клиническое и вирусологическое обследование: ПЦР Real-time и культуральная диагностика. При проведении культуральной диагностики в качестве биологической модели использована перевиваемая культура клеток VERO, в которую вводился исследуемый материал. До и после лечения оценивалось состояние инфицированного клеточного монослоя биологической модели для выявления цитопатического действия герпесвируса. Пациенты были разделены на 3 группы: основную, сопоставления и контрольную. В основной группе пациентов (с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией) проводили специфическую противовирусную терапию; пациентов группы сопоставления (с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией) лечили по стандартной схеме. В контрольной группе пациентов (с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки без герпесвирусной инфекции) также проводилась стандартная терапия. По результатам клинического и вирусологического обследований до и после курса лечения оценивали эффективность специфической противовирусной терапии у пациентов с хроническими формами воспаления ротоглотки, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией.

Результаты. В группе пациентов с проведением специфической противовирусной терапии была характерна значительно более высокая клиническая эффективность в сравнении с пациентами, лечившимися стандартно: значительно уменьшилась выраженность боли в горле и воспалительного процесса ротоглотки, отсутствовали рецидивы заболевания, улучшилось качество жизни. Обнаружена корреляция между результатами вирусологического обследования (значительное снижение на слизистой оболочке ротоглотки количества штаммов различных типов герпесвирусов, менее выраженные признаки их цитопатического действия, либо их отсутствие) и показателями динамики клинической картины заболевания (нормализации состояния ротоглотки, снижение выраженности боли в горле).

Заключение. Результаты исследования послужили основанием для выделения самостоятельной нозологической формы: «вирусный тонзиллофарингит». Для этой формы патологии разработан и успешно апробирован алгоритм лечения хронического воспаления ротоглотки, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. Он заключается в назначении пациентам препарата Валацикловира по новой схеме: в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 10 суток. Такая схема лечения обеспечивала высокую клиническую эффективность и выздоровление.

Ключевые слова: этиология; патогенез; хронический тонзиллит; хронический фарингит; герпесвирусная инфекция; специфическая противовирусная терапия

Для цитирования: Попова И.А., Литвицкий П.Ф., Будник И.А., Андриуца Н.С. Этиопатогенетическое обоснование алгоритма специфической противовирусной терапии хронических воспалительных форм патологии ротоглотки, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 36-48. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.36-48

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Литвицкий П.Ф., Андриуца Н.С., Попова И.А., Будник И.А.; сбор данных – Попова И.А.; анализ и интерпретация данных – Литвицкий П.Ф., Будник И.А., Попова И.А., Андриуца Н.С.; написание статьи – Попова И.А.; редактирование статьи – Литвицкий П.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

Для корреспонденции: *Попова Инга Александровна*, e-mail: ainessa77@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Popova I.A., Litvitsky P.F., Budnik I.A., Andriutsa N.S.

Etiopathogenetic substantiation of the algorithm for specific antiviral therapy of chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya St. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Due to the proven significant role of herpesvirus infection in the occurrence and recurrence of various forms of oropharyngeal pathology, the present study **aimed** to substantiate, taking into account data on the etiology and pathogenesis of herpetic infection, formulate, and test an algorithm for the use of specific antiviral drugs for the treatment of chronic forms of oropharyngeal inflammation associated with herpesvirus infection.

Methods. The study included 170 patients with chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology, who underwent a prior clinical and virological examination with real-time PCR and cultural diagnostics. For the cultural diagnostics, a transferable VERO cell culture was used as a biological model, into which the studied material was introduced. Before and after the treatment, the condition of the infected cell monolayer of the biological model was assessed to identify the cytopathic effect of the herpesvirus. The patients were divided into 3 groups: main, comparison, and control. The main group (patients with chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection) received a specific antiviral therapy; the comparison group (patients with chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection) received a standard treatment. The control group (patients with chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology without herpesvirus infection) also received a standard treatment. Based on results of clinical and virological examinations before and after the course of treatment, the efficacy of the specific antiviral therapy was evaluated in patients with chronic forms of oropharyngeal inflammation associated with herpesvirus infection.

Results. In the group of patients after specific antiviral therapy, the clinical efficacy of the treatment was significantly higher compared to the standard therapy group: the severity of throat soreness and oropharyngeal inflammation significantly decreased, there were no relapses of the disease, and the quality of life improved. Also, a correlation was found between the results of virological examination (significant decrease in the number of various types of herpesviruses on the oropharyngeal mucosa and less pronounced or absent signs of cytopathic action of viruses), and changes in the clinical picture of the disease (normalization of the oropharynx; reduced severity of throat soreness).

Conclusion. The results of the study justified isolation of an independent nosological form of “viral tonsillopharyngitis”. For this condition, an algorithm was developed and successfully tested for the treatment of chronic inflammatory oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection. This algorithm includes the administration of valacyclovir according to a new schedule: 500 mg twice a day for 10 days. This treatment regimen provided a high clinical efficacy.

Keywords: etiology; pathogenesis; chronic tonsillitis; chronic pharyngitis; herpesvirus infection; specific antiviral therapy; biological model

For citation: Popova I.A., Litvitskiy P.F., Budnik I.A., Andriutsa N.S. Etiopathogenetic substantiation of the algorithm for specific antiviral therapy of chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 36-48. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.36-48

Author's contribution: concept and design of the work – Litvitsky P.F., Andriutsa N.S., Popova I.A., Budnik I.A.; data collection – Popova I.A.; analysis and interpretation of data – Litvitsky P.F., Budnik I.A., Popova I.A., Andriutsa N.S.; writing of the article – Popova I.A.; editing of the article – Litvitsky P.F. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

For correspondence: *Inga A. Popova*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Trubetskaya str., 8, p. 2, e-mail: ainessa77@gmail.com

Information about the authors:Popova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-6899-9012>Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>Budnik I. A., <https://orcid.org/0000-0002-6652-2667>Andriutsa N.S., <https://orcid.org/0000-0001-5425-7707>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29.06.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

Хронические воспалительные формы патологии ротоглотки (ХВФПР) широко распространены во всех странах и возрастных группах населения. Характерна чрезвычайная разнородность сведений и большой разброс данных о распространенности этих заболеваний. Так, например, по оценкам разных авторов, распространенность хронического тонзиллита (ХТ) в популяции варьирует от 5 до 24% [1–3]. При этом остается неясным, имеют ли они в виду одно и то же заболевание с общими этиологией и патогенезом. Помимо этого, из всех типов ХВФПР критерии оценки их клинической картины четко определены только для ХТ токсико-аллергической формы II степени (ТАФ II) [4]. У большинства остальных форм хронического воспаления ротоглотки признаки неспецифичны, они не всегда коррелируют с клинической картиной. Таким образом, ХВФПР не имеют определенных клинико-диагностических критериев. Антибактериальная терапия, рекомендованная при обострениях ХТ и хронического фарингита (ХФ), не приводит к полной санации очагов инфекции и не препятствует рецидивированию заболевания. Эти факты свидетельствуют о возможной недооценке роли других инфекционных (не бактериальных) агентов, таких, например, как возбудитель герпесвирусной инфекции (ГИ).

Актуальность проблемы диагностики и лечения ХВФПР, ассоциированной с ГИ, обусловлена широкой ее распространенностью, а также рядом патогенных особенностей герпесвирусов, таких как их тропность к слизистым оболочкам и способность длительно в них персистировать. Развивающиеся при герпесвирусной инфекции нарушения в иммунной системе также могут способствовать поддержанию хронического воспаления в ротоглотке и в других регионах организма. За последние годы во всех странах мира отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ГИ. Первичное инфицирование, как правило, протекает бессимптомно, а рецидив заболевания развивается у 20–30% больных в течение последующих 2–3 лет от момента манифестации заболевания. В свя-

зи с этим установить истинное число первично заболевших не представляется возможным. Рост заболеваемости в значительной мере связан с распространением недиагностированных и бессимптомных форм патологии, однако это не сопровождается формированием настороженности по отношению к этому заболеванию ни у врачей, ни у населения [5]. Вместе с тем, как фактор риска летального исхода, по данным Всемирной организации здравоохранения, ГИ занимают второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) [6].

В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов человека. В зависимости от особенностей их репродукции, структуры генома, типа инфицируемых ими клеток, а также антигенных и других свойств герпесвирусы подразделяются на 3 подсемейства: альфа, бета и гамма [7–9]. Проникнув в клетки слизистых оболочек человека, вирус может длительно в них персистировать, вызывая рецидивирующие воспалительные формы патологии [10, 11]. Так, вирус простого герпеса (ВПГ) может попадать в организм через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. Вначале вирус внедряется в клетки эпителия, где начинается процесс его размножения и реализуется цитопатический эффект [6, 12], затем вирусные частицы проникает в нейроны, в ядрах которых происходит репликация вирусной ДНК. В нейронах паравертебральных ганглиев возбудитель может сохраняться в течение всей жизни человека. В процессе реактивации ВПГ перемещается по нервным волокнам к клеткам эпителия слизистой оболочки ротоглотки (ворота инфекции) с инициацией рецидива специфического инфекционно-воспалительного процесса и возможной диссеминацией возбудителя инфекции [6, 13]. ВПГ может реактивироваться, вызывая как острую, так и хроническую персистирующую инфекцию [14, 15].

Наиболее перспективным направлением в лечении и профилактике ГИ может быть использование противовирусных препаратов из группы ациклических нуклеозидов [6]. Представителем препаратов этой группы является препарат «Валацикловир» [16, 17]. В организме

человека он превращения в активную форму — ацикловира трифосфат, который, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК и конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу. Это приводит к терминации синтеза ДНК и, следовательно, прекращению репликации вируса [18]. Применение Валацикловира показало высокую эффективность в лечении различных заболеваний, вызванных герпесвирусами, в том числе офтальмологического кератита [14, 16, 19], опоясывающего герпеса [20, 21] и ряда других форм патологии. Специфическая противовирусная терапия позволяет заблокировать процесс репликации вируса, тем самым снижая вирусную нагрузку на организм. Эффекты этиотропного и патогенетического лечения обеспечивают значительное уменьшение выраженности и продолжительности воспаления, а также снижение темпа прогрессирования расстройств, возникающих под влиянием ГИ в организме [22]. При этом сведения о применении указанного препарата в лечении ХВФП весьма ограничены.

В связи с существенной ролью персистирующей ГИ в возникновении и рецидивировании хронических воспалительных форм патологии ротоглотки в настоящей работе поставлена **цель**: сформулировать, учетом данных об этиологии и патогенезе герпетической инфекции, и апробировать алгоритм применения специфических противовирусных препаратов для лечения пациентов с хроническими формами воспаления ротоглотки, ассоциированными с ГИ. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1) определить частоту встречаемости ГИ у пациентов с ХВФП;
- 2) Используя высокочувствительную к ГИ культуру клеток VERO доказать вирусную природу ряда хронических форм воспаления ротоглотки и оценить эффективность препарата «Валациклоvir» в терапии заболеваний, ассоциированных с ГИ и предотвращении развития рецидивов.
- 3) определить корреляции между клиническим течением заболевания, результатами диагностики ПЦР Real-time и цитологическими изменениями в культуре клеток;
- 4) оценить частоту рецидивов через 6 мес после проведенного курса лечения.

Методика

В исследование включено 170 пациентов с ХВФП. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета (протокол № 2 от 15.11.2021 г.). Все исследования выполнялись по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Критериями включения в исследование были диагностированные у пациентов нозологии: хронический фарингит, гипертрофическая форма; хронический фарингит, катаральная форма; хронический тонзиллит, простая форма; хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма I степени (ТАФ I).

Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 65 лет; хронический тонзиллит, ТАФ II степени; стрептококковая инфекция ротоглотки, подтверждаемая одним или несколькими критериями: выявление бета-гемолитического стрептококка группы А в ходе бактериологического исследования отделяемого с поверхности небных миндалин, повышение уровня в крови одного или нескольких показателей: антистрептолизина-О (АСЛО), ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); тяжелые соматические заболевания; беременность; противопоказания к использованию для лечения препарата, применяемого в исследовании.

Ключевым моментом данного исследования являлся факт отсутствия достоверных клинических различий между ХВФП бактериальной, грибковой или вирусной этиологии. В связи с чем нами определены диагностические методы, позволяющие выявить присутствие вируса в биологическом образце и подтвердить наличие морфологических изменений эпителиального слоя пораженного локуса, а также доказать в ходе динамической контрольной диагностики эффект специфической противовирусной терапии.

ПЦР-диагностика Real-time. На основе PCR-диагностики Real-time дифференцировали типы герпесвирусной инфекции в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки: HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6. Соскобы при ХТ, простой либо токсико-аллергической форме I степени проводились со слизистой оболочки небных миндалин, при катаральной форме ХФ — с участков наиболее выраженных изменений слизистой оболочки ротоглотки (зоны гиперемии, отека и сосудистой инъекции слизистой оболочки ротоглотки), при гипертрофической форме ХФ — с гипертрофированных участков лимфоидной ткани глотки или боковых валиков глотки). Материал для исследования, забранный с помощью одноразовых стерильных зондов, переносился в пробирку с раствором для транспортировки. Пробирки с биологическим материалом доставлялись в молекулярно-биологическую лабораторию. ДНК герпесвирусов различных типов выделяли с помощью набора реагентов «РеалБест» методом ПЦР в режиме реального времени. ПЦР в режиме реального времени для определения количества копий генов

и ПЦР-скрининга в ходе клонирования проводили в детектирующем амплификаторе DTprime (ДНК-технология, Российская Федерация). Принцип действия набора «РеалБестДНК-экстракция-3» для определения различных типов герпесвирусов (ЗАО «ВекторБест», Новосибирск-117) состоит в температурной обработке пробы многокомпонентным лизирующим раствором, который разрушает комплексы нуклеиновых кислот с белками, с последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, спиртовой отмывкой и элюцией. В реакционную смесь добавлялись праймеры для амплификации ДНК герпесвирусов. С помощью специального программного обеспечения производилась количественная оценка ДНК/кДНК, по результатам сформированы протоколы исследования с автоматической трактовкой полученных результатов.

Культуральная диагностика. В ходе исследования была использована высокочувствительная для герпесвирусной инфекции перевиваемая культура клеток VERO, выращиваемая в среде Игла MEM, содержащей 5% сыворотки эмбрионов коровы, 2 мМ глутамина, 50 мкг/мл гентамицина. Материал от пациентов вводился в клеточную культуру со средой до и после лечения пациента Валацикловиром. Проводилась световая микроскопия зараженного клеточного монослоя с целью выявления цитопатического действия герпесвируса и оценки эффективности используемого противовирусного препарата.

Клиническая диагностика. Все пациенты ($n=170$) осмотрены врачом отоларингологом и у них были выявлены фарингоскопические признаки ХВФПР (хронического фарингита и/или хронического тонзиллита), признаками хронического тонзиллита являлись:

- признак Гизе (гиперемия передних небных дужек);
- признак Зака (отечность слизистой оболочки над верхним полюсом небных миндалин и верхних частей небных дужек);
- признак Преображенского (дугообразная инфильтрация и гиперемия верхних половин дужек).

Данные признаки носят строго неспецифический характер, клинически не представляется возможным достоверно дифференцировать бактериальную (в частности, стрептококковую) или вирусную этиологию. Этот факт объясняет неэффективность традиционно проводимого лечения при воспалительных формах патологии ротоглотки. Таким образом, диагнозы “хронический тонзиллит” и “хронический фарингит” могут быть установлены лишь на основании визуального осмотра (фарингоскопии), что предполагает дальнейший диагностический поиск и установление этиологического фактора.

Современная классификация хронического тонзиллита в Российской Федерации также включает в себя лишь тонзиллит стрептококковой природы, другие этиологические факторы не рассматриваются. Учитывая, что бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) в качестве этиологического фактора составляет лишь 5-10 % в популяции, остается неясным каким образом следует рассматривать нозологические формы другой этиологии (в частности, вирусной), и как вести данную категорию больных. В связи этим данные диагнозы будут пересмотрены в ходе диагностических процедур согласно методике нашего исследования.

У всех больных проведена субъективная оценка ощущения боли в горле с помощью 10-балльной авторской визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), в которой 0 баллов означало отсутствие боли, а 10 баллов — максимально выраженную боль в горле (рис. 1).

В ходе ПЦР-исследования у 136 из 170 пациентов с ХВФПР обнаружено наличие герпесвируса, что было также подтверждено в ходе культуральной диагностики (наличие специфических цитопатических изменений клеточного монослоя культуры, характерных для ГИ). Выявление данных признаков, а также отсутствие клинических и лабораторных данных о других этиологических факторах позволило нам выделить новую нозологическую форму “вирусный тонзиллофарингит”.

На основании выявления герпесвируса и коррелирующих с этими данными результатами биологического моделирования все обследованные пациенты ($n=170$) разделены на группы А, Б и В. *Группу А* составили 70 пациентов с ХВФПР (28 пациентов с хроническим тонзиллитом простой или ТАФ I степени, 42 — с хроническим фарингитом гипертрофической или катаральной формы) и выявленной ГИ ротоглотки, которые получали Валацикловир (500 мг 2 раза в сутки в течение 10 суток). *Группу Б* составили 66 пациентов с ХВФПР (26 пациентов с хроническим тонзиллитом простой или ТАФ I степени, 40 — с хроническим фарингитом гипертрофической или катаральной формы) и выявленной ГИ ротоглотки, которые получали стандартное лечение, включавшее при хроническом тонзиллите промывание лакун миндалин антисептическими растворами (курс из 10 процедур), при хроническом фарингите лизоцима гидрохлорид (20 мг) и 10 мг пиридоксина гидрохлорид (оба препарата 4 раза в сутки в течение 10 сут). *Группу В* составили 34 пациента с ХВФПР (14 пациентов с хроническим тонзиллитом простой или ТАФ I степени и 20 — с хроническим фарингитом гипертрофической или катаральной формой) и отрицательными результатами тестов на наличие

ГИ ротоглотки, которые получали такое же стандартное лечение, как и пациенты группы Б. Этим пациентам проводили стандартное лечение: при хроническом тонзиллите – курс приема препарата, содержащего лизосим гидрохлорид в дозе 20 мг и пиридоксин гидрохлорид – 10 мг, ежедневно 4 раза в сутки сублингвально в течение 10 сут.

Осмотр ЛОР-органов выполняли на 10-е, 20-е, 30-е сутки, оценку состояния пациента и наличие рецидивов – через 6 мес от начала лечения. Субъективную оценку пациентами динамики клинической картины и самочувствия пациента выполняли с использованием визуальной аналоговой шкалы оценки выраженности боли и цифровой рейтинговой шкалы субъективной оценки комплексного улучшения состояния (уменьшения выраженности симптомов воспаления) ротоглотки (уменьшение першения и дискомфорта в горле при хроническом фарингите и хроническом тонзиллите, исчезновение пробок в лакунах миндалин при хроническом тонзиллите) на 10-е сут наблюдения (**таблица**).

После завершения лечения у всех пациентов методом PCR-диагностики Real-time выявляли наличие возбудителя герпесвирусной инфекции в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки на 30-е сут от момента начала лечения.

Также на 30-е сут у всех пациентов проводили взятие биологического материала и внесение его в культуру клеток VERO. В ходе контрольного биологического моделирования определялось состояние клеточного моно слоя и выявление признаков регресса цитопатического действия герпесвируса у пациентов, получавших специфическое лечение, и сравнение полученных результатов с показателями групп контроля.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM corp., США). Количественные переменные были представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; качественные переменные – в виде частот и (или) процентов.

Сравнения между группами А, Б и В по визуальной аналоговой шкале оценки выраженности боли в горле и по цифровой рейтинговой шкале субъективной оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса ротоглотки проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса и апостериорного критерия Данна. Для оценки изменений выраженности боли после лечения в группах А, Б и В применяли двусторонний критерий Уилкоксона (отдельно для каждой группы). Сравнения долей пациентов с полным купированием симптомов ХВФПР после лечения в группах А, Б и В проводили с помощью критерия однородности хи-квадрат (2×3) и апостериорного z-критерия для двух долей (с поправкой Бонферрони). Сравнения долей пациентов с положительным ПЦР-тестом на наличие вируса в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки в группах А и Б проводили с помощью критерия однородности хи-квадрат (2×2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Масштабы заболеваемости ГИ требуют проведения ее своевременной диагностики и эффективной терапии, основанной на понимании этиологии и патогенеза заболевания. В связи с этим, можно выделить основные цели лечебных мероприятий в отношении таких заболеваний, как воспалительные формы патологии ротоглотки, ассоциированные с ГИ. К ним относятся: а) подавление репродукции возбудителя ГИ в период обострения заболевания; б) инициирование эффективного иммунного ответа и его длительное поддержание с целью блокады реактивации герпесвируса в очаге воспаления и его персистенции; в) предотвращение осложнений, связанных с активацией и персистенцией возбудителя ГИ в организме; г) купирование рецидивов воспалительных форм патологии ротоглотки, ассоциированных с ГИ [3].

Наиболее перспективным направлением в лечении заболеваний, ассоциированных с ГИ, является проти-



Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала оценки ощущения выраженности боли

Fig. 1. Visual analog scale for assessing the sensation of pain severity

вовирусная терапия с использованием высокоспецифичных препаратов, обладающих доказанным противовирусным эффектом – ациклических нуклеозидов [4].

Совокупность результатов клинических и лабораторных данных, таких как метод PCR Real-time и создание биологической модели культуры клеток, позволили нам выделить новую нозологическую форму “вирусный тонзиллофарингит”. Выявление этой формы патологии потребовало высокоспецифического терапевтического подхода. В связи с этим нами предложен лечебно-диагностический алгоритм при хронической воспалительной форме патологии ротоглотки, ассоциированной с ГИ. Алгоритм основан на этиологическом и патогенетическом принципах лечения именно таких пациентов (рис. 2).

Фарингоскопическая картина на 10-е сут после начала лечения. В группе А у всех 28 пациентов с хроническим тонзиллитом отмечалось уменьшение выраженности признаков Гизе, Зака и Преображенского, у 25 из них (89,3%) уменьшилось или отсутствовало казеозное отделяемое. У всех 42 пациентов с хроническим фарингитом также отмечалось существенное улучшение фарингоскопической картины, что выражалось в уменьшении инъекции сосудов слизистой оболочки глотки (18 пациентов с катаральной формой заболевания) и уменьшении степени гипертрофии и гиперемии лимфоидных образований и боковых валиков глотки (24 пациента с гипертрофической формой). Та-

ким образом, результатом применения специфического противовирусного препарата Валацикловира при ХВФПР на фоне ГИ ротоглотки явилось значительное уменьшение выраженности фарингоскопических признаков воспалительного процесса у всех пациентов.

В группе Б у 15 из 26 пациентов (57,7%) с хроническим тонзиллитом отмечалось уменьшение выраженности признаков Гизе, Зака и Преображенского, у 13 из них (50 %) – снижение объема или отсутствие казеозного отделяемого из миндалин; улучшение состояния наблюдалось также у 19 из 40 пациентов (47,5%) с хроническим фарингитом, что выражалось в уменьшении инъекции сосудов слизистой оболочки глотки у 12 из 25 пациентов (48%) с катаральной формой заболевания и уменьшении степени гипертрофии и гиперемии лимфоидных образований и боковых валиков глотки у 7 из 15 пациентов (46,6%) с гипертрофической формой. Таким образом, применение стандартного лечения при ХВФПР на фоне ГИ ротоглотки обеспечивало уменьшение выраженности фарингоскопических признаков воспалительного процесса у значительно меньшей части пациентов по сравнению с применением терапии, включавшей Валацикловир.

В группе В у всех 14 пациентов с хроническим тонзиллитом наблюдалось снижение выраженности признаков Гизе, Зака и Преображенского, у 10 из них (71,4%) – уменьшение или отсутствие казеозного отделяемого; уменьшение выраженности симптомов воспаления отмечалось также у 15 из 20 пациентов (75%)

Таблица /Table

Цифровая рейтинговая шкала субъективной оценки комплексного улучшения состояния (уменьшения симптомов воспалительного процесса) ротоглотки

Digital rating scale for subjective assessment of complex improvement of the condition (reduction of symptoms of the inflammatory process) oropharynx

Выраженность симптомов хронического воспалительного процесса глотки	Баллы
Полное купирование симптомов (Complete relief of symptoms)	7
Практически полное купирование симптомов (Practically complete relief of symptoms)	6
Значительное улучшение, уменьшение выраженности симптомов (Significant improvement, symptom reduction)	5
Временное улучшение, уменьшение выраженности симптомов (Temporary improvement, decrease in symptoms)	4
Легкое улучшение (Mild Improvement)	3
Незначительное улучшение (Slight improvement)	2
Минимальное улучшение (Minimal improvement)	1
Отсутствие улучшения (No improvement)	0

с хроническим фарингитом, что выражалось в уменьшении выраженности инъекции сосудов слизистой оболочки глотки у всех 9 пациентов с катаральной формой заболевания и уменьшении степени гипертрофии, гиперемии лимфоидных образований и боковых валиков глотки у 10 из 11 пациентов (90,9%) с гипертрофической формой. Таким образом, применение стандартного лечения у пациентов с ХВФПР без ГИ ротоглотки позволяло достичь желаемого терапевтического эффекта в значительно большей части случаев по сравнению с его применением у пациентов с ХВФПР на фоне ГИ ротоглотки.

Результаты субъективной оценки интенсивности боли в горле до и на 10-е сут после начала лечения. Стоит отметить, что существенных клинических различий в оценке болевого синдрома при различных воспалительных формах патологии ротоглотки также как и при клиническом осмотре выявлено не было.

До лечения все пациенты ХВФПР, включенные в исследование, предъявляли жалобы на боль в горле. Во всех 3 группах ее интенсивность составила 8 (7–9) баллов (рис. 3). На 10-е сут после начала лечения во всех группах отмечалось снижение интенсивности боли: в группе А она составила 0 (0–1,25) баллов, в группе Б – 3 (2–4) балла, в группе В – 2 (1–3) балла ($p < 0,001$ для каждой группы при сравнении с показателем до начала лечения). При этом необходимо отметить, что различия в степени снижения интенсивности боли в группах А и Б также были статистически значи-

мыми ($p < 0,001$), что свидетельствует о более высокой клинической эффективности применения Валацикловира для лечения ХВФПР на фоне ГИ по сравнению с применением стандартного лечения.

Результаты субъективной оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса в ротоглотке на 10-е сут после начала лечения. Применение цифровой рейтинговой шкалы субъективной оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса в ротоглотке показало, что на 10-е сут после начала лечения состояние ротоглотки в группе А оценивалось пациентами на 7 (6–7) баллов, что было статистически значимо больше, чем в группе Б, в которой этот показатель составил 5 (4–7) баллов ($p < 0,001$), но меньше, чем в группе В, в которой он был 7 (7–7) баллов ($p = 0,032$) (рис. 4, А). При этом пациенты группы А статистически значимо чаще отмечали признаки полного купирования симптомов по сравнению с группой Б ($p < 0,05$). Наибольшая частота полного купирования симптомов заболевания наблюдалась в группе В, в которой она составила 94,1%, что было статистически значимо больше, чем в группах А и Б ($p < 0,05$ для обоих сравнений) (рис. 4, Б). Представленные данные подтверждают большую эффективность применения Валацикловира в лечении пациентов с ХВФПР при ГИ по сравнению со стандартным лечением, а также свидетельствуют о более легком течении и быстром разрешении воспалительного процесса у пациентов с ХВФПР без ГИ

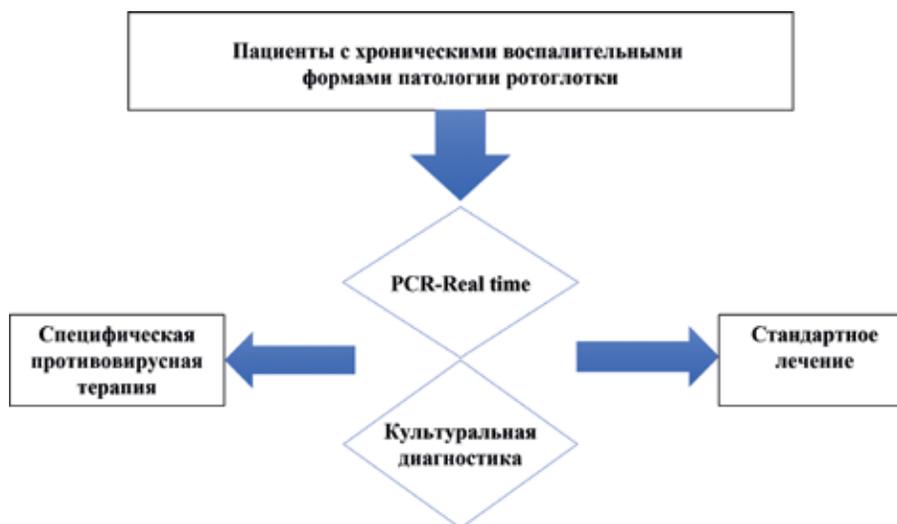


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки, ассоциированными с герпесвирусной инфекцией.

Fig. 2. Algorithm of management of patients with chronic inflammatory forms of oropharyngeal pathology associated with herpesvirus infection.

по сравнению с пациентами с ХВФПР на фоне ГИ при назначении стандартного лечения.

В целом, полученные у пациентов группы А данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности специфической противовирусной терапии при хронической воспалительной патологии ротоглотки, ассоциированной с ГИ. Это подтверждается фактами закономерной тенденции к нормализации фарингоскопической картины заболевания, снижением выраженности боли в горле и признаков местного воспаления в ротоглотке.

Диагностика наличия возбудителя вирусной инфекции в слизистой оболочке ротоглотки методом ПЦР Real-time до и на 30-е сут после начала лечения. До начала лечения у всех 70 пациентов группы А и 66 пациентов группы Б в слизистой оболочке ротоглотки был выявлен вирус из семейства *Herpesviridae*. При повторном обследовании, проведенном на 30-е сут после начала лечения, в группе А вирус обнаруживался лишь

у 10 пациентов (14,3%), а в группе Б – у 53 (80,3%) ($p < 0,001$ для обеих групп при сравнении с соответствующим значением до начала лечения) (рис. 5).

Важно отметить, что приведенные различия между долями положительных тестов в группах А и Б также были статистически значимыми ($p < 0,001$). Эти данные также указывают на большую эффективность специфического противовирусного препарата «Валацикловир» при ХВФПР с ГИ по сравнению со стандартным лечением.

Таким образом, специфическая противовирусная терапия пациентов группы А обеспечивает элиминацию вируса, в отличие от больных группы Б. Также обращает на себя внимание факт высокой противовирусной эффективности препарата «Валацикловир» в отношении вирусов семейства *Herpesviridae*.

Моделирование биологического процесса заражения возбудителем ГИ в культуре клеток VERO. В ходе инфицирования культуры клеток VERO материалом от всех

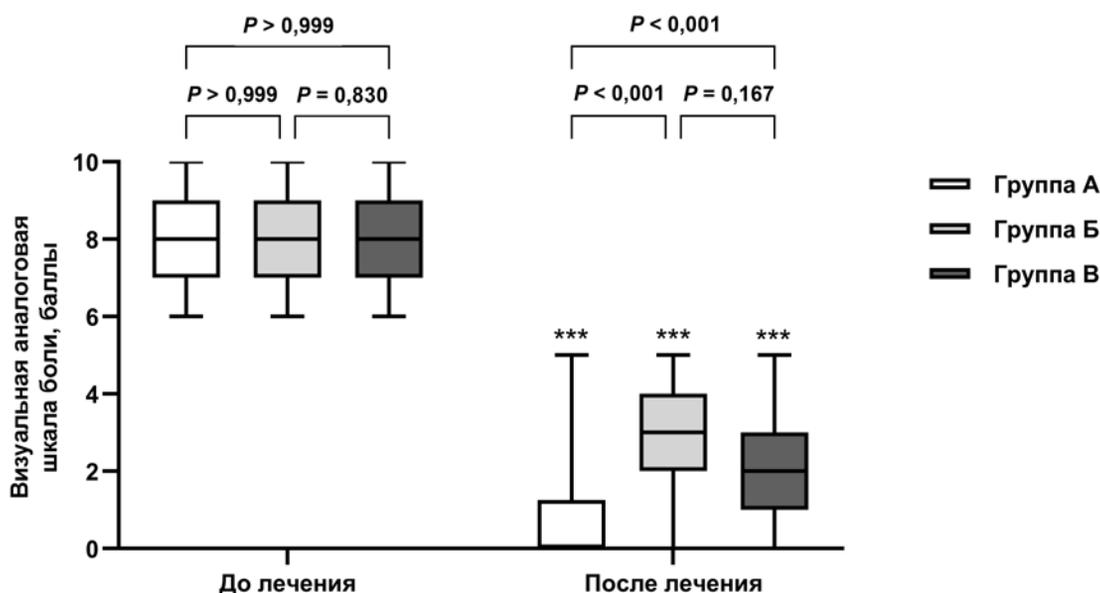


Рис. 3. Результаты субъективной оценки боли в горле по визуальной аналоговой шкале у пациентов групп А, Б и В до и на 10-е сут после начала лечения. Данные представлены в виде диаграммы размаха («ящика с усами»), в которой границы «ящика» указывают 25-й и 75-й процентиля, «усы» – минимальное и максимальное значения, линия внутри «ящика» – медиану. Сравнения групп А, Б и В до и после лечения проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса и апостериорного критерия Данна (значения p представлены на рисунке). Изменения выраженности боли после лечения в каждой группе пациентов оценивали с помощью критерия Уилкоксона ($*** p < 0,001$, сравнение с показателем до лечения в соответствующей группе).

Fig. 3. The results of subjective assessment of pain in the throat by the visual analog scale in the patient groups A, B and C before and on day 10 of treatment. The data are presented as a range chart (“box and whiskers”) in which the boundaries of the “box” indicate the 25th and 75th percentiles, the “whiskers” indicate the minimum and maximum values, and the line inside the “box” indicates the median. Comparisons of groups A, B, and C before and after treatment were made using the Kruskal-Wallis test and Dunn’s posterior criterion (P values are shown in the figure). Changes in pain severity after treatment in each patient group were assessed using the Wilcoxon test ($*** p < 0,001$; comparison with the rate before treatment in the corresponding group).

пациентов с ХВФПР и подтвержденной ГИ до лечения в клеточном монослое выявлены признаки цитопатического действия вируса герпеса. Это проявлялось слиянием клеток в виде синцития, лизисом клеточных мембран, увеличением размеров ядра (цитомегалия или “совиный глаз”), появлением внутриядерных включений. На 30-е сут после начала курса специфической терапии пациентов Валацикловиrom установлено, что клеточная культура с внесенным от пациентов материалом стала более однородной, значительно уменьшились либо полностью отсутствовали признаки цитопатического действия вируса.

Отдаленные результаты. Был проведен анализ частоты рецидивов ХВФПР у пациентов с ХВФПР при ГИ и без ГИ после проведения специфической и стандартной терапии через 6 мес от начала лечения (рис. 6). При анализе частоты рецидивов ХВФПР

в течение 6 мес наблюдения установлено, что в группе у пациентов с ХВФПР и ГИ (*группа А*) после специфической терапии отсутствовали рецидивы у 58 пациентов (82,9%), что существенно превышает количество пациентов с отсутствием рецидивов в *группе В* с ХВФПР и ГИ после курса стандартной терапии: отсутствие рецидивов наблюдалось у 38 пациентов (57,6%), $p < 0,05$. У пациентов с ХВФПР с отрицательными результатами ПЦР Real-time после проведения стандартной терапии (*группа В*) отсутствие рецидивов наблюдалось у 28 пациентов (82,4%), что значимо превышает аналогичный показатель в *группе Б*.

Заключение

Как показали наши исследования, после курсового применения Валацикловира в апробированной нами дозе возможна ремиссия в течение полугода. Этот

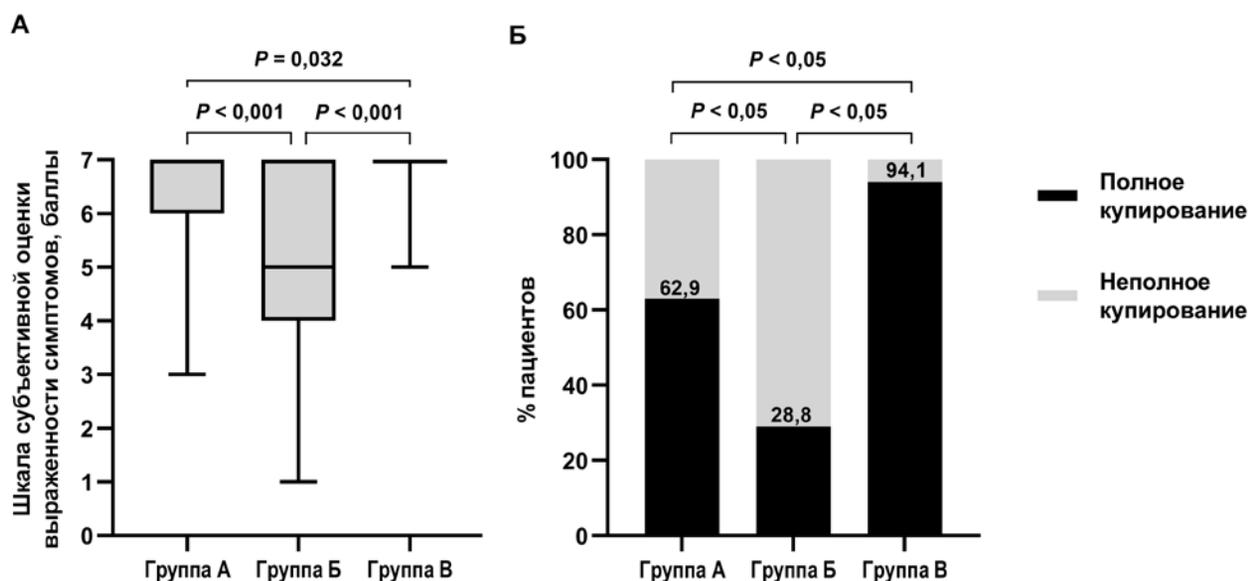


Рис. 4. Результаты субъективной оценки комплексного уменьшения симптомов хронического воспалительного процесса в ротоглотке по цифровой рейтинговой шкале у пациентов групп А, Б и В на 10-е сут после начала лечения.

4 А – баллы по шкале субъективной оценки комплексного улучшения симптомов в исследуемых группах. Данные представлены в виде диаграммы размаха («ящика с усами»), в которой границы «ящика» указывают 25-й и 75-й перцентили, «усы» – минимальное и максимальное значения, линия внутри «ящика» – медиану. Сравнения групп проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса и апостериорного критерия Данна; 4 Б представлена доля пациентов с полным купированием симптомов. Сравнения долей проводили с помощью критерия однородности хи-квадрат (2×3) и апостериорного z-критерия для двух долей (с поправкой Бонферрони на три попарных сравнения).

Fig. 4. The results of subjective assessment of resolution of the sore throat symptoms by the digital rating scale in the patient groups A, B and C on day 10 of treatment.

4 A – scores on the scale of subjective evaluation of the complex improvement of symptoms in the studied groups. The data are presented as a scaling diagram (“box and whiskers”), in which the boundaries of the “box” indicate the 25th and 75th percentiles, the “whiskers” indicate the minimum and maximum values, and the line inside the “box” indicates the median. The groups were compared using the Kruskal–Wallis criterion and the Dunn’s posterior criterion; 4 B presents the proportion of patients with complete resolution of symptoms. Fractional comparisons were made using the chi-square homogeneity test (2×3) and the posterior z-criterion for the two fractions (with Bonferroni correction for three pairwise comparisons).

эффект обусловлен способностью Валацикловира подавлять репродукцию возбудителя ГИ, формировать оптимальный иммунный ответ и длительно стабильно его поддерживать, что блокирует процессы реактивации и персистенции ГИ в очаге воспаления. Такие свойства Валацикловира предотвращают также развитие осложнений, связанных с активацией и со-

хранением ГИ в организме, купирует рецидивы воспаления ротоглотки, ассоциированные с ГИ. Важно, что и при ХВФПР, сочетающихся с ГИ, противовирусная терапия Валацикловиrom в дозе 500 мг 2 раза в сут в течение 10 сут предотвращает рецидивы заболевания, уменьшает выраженность боли в горле и симптомов воспаления ротоглотки (першение и диском-

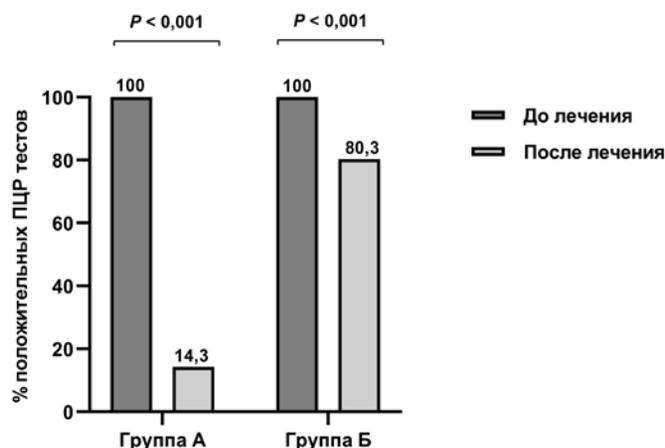


Рис. 5. Процент положительных ПЦР тестов в группах А и Б до и после лечения. Валацикловиrom. Сравнение проводили с помощью критерия однородности хи-квадрат (2 × 2). Сравнение степени снижения доли пациентов с положительным тестом на 30-е сут в группе А и отдельно в группе Б проводили с помощью теста McNemar.

Fig. 5. Percentage of positive PCR tests in groups A and B before and after Valacyclovir treatment.

The proportions of patients with a positive test between groups A and B were compared using the chi-square test (2 × 2). The degree of decrease in the proportion of patients with a positive test on day 30 in group A and separately in group B was compared using the McNemar test (p < 0.001 for both groups).

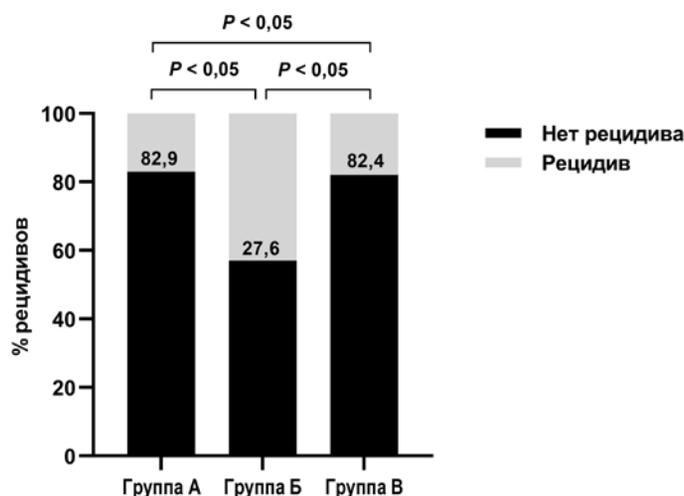


Рис. 6. Частота рецидивов (%) у пациентов с хроническими воспалительными формами патологии ротоглотки после проведения специфической или стандартной терапии через 6 мес от начала лечения. Черный цвет – отсутствие рецидивов, серый – наличие рецидивов у пациентов групп А, Б и В.

Fig. 6. Frequency of recurrence (%) in patients with chronic inflammatory forms of the oropharynx pathology after specific or standard therapy 6 months after the start of treatment. Black – no recurrence, gray – recurrence in patients in groups A, B and C.

форт в горле). Оценка состояния пациентов и наличия у них рецидивов через 6 мес от момента начала лечения показала в группе А высокую клиническую эффективность и отсутствие рецидивов воспаления ротоглотки у 82,85% обследованных. В группе Б, где проводилось «классическое» (стандартное) лечение, в течение 6 мес отсутствие рецидива заболевания наблюдалось только у 57,6 % больных.

Отсутствие рецидивов инфекции в условиях применения препарата способствует существенному снижению частоты и выраженности психоэмоциональных переживаний по поводу заболевания, комплаентности пациентов при проведении психологической реабилитации, что значительно повышает качество жизни.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют заключить, что у пациентов с ХВФПР, ассоциированными с ГИ при проведении специфической противовирусной терапии обеспечивается значительно более высокая эффективность лечения, по сравнению с группой пациентов, у которых проводилось стандартное лечение воспаления. Это подтверждается результатами фарингоскопической картины, показателями ВАШ и субъективной оценки выраженности симптомов. Показано также, что стандартная терапия ХВФПР, осложненных ГИ неэффективна. Успех лечения этой формы патологии обеспечивается лишь в условиях одновременной или предварительной эрадикации вируса.

В целом, результаты настоящей работы позволили предложить эффективный алгоритм терапии хронических воспалительных форм патологии ротоглотки, развивающихся на фоне герпесвирусной инфекции. Важно, что применение препарата Валациклоvir предотвращает развитие осложнений, связанных с активацией и персистенцией возбудителя ГИ в организме, а также купирует рецидивы воспаления ротоглотки, ассоциированные с ГИ.

Выводы:

1. Совокупность результатов клинических и лабораторных данных является основанием для выделения новой нозологической формы: «Вирусный тонзиллофарингит».

2. Моделирование биологического процесса заражения на культуре клеток VERO и ПЦР-диагностика в режиме Real-time доказывают роль герпесвируса как причины ХВФПР, а также эффективность проведения специфической противовирусной терапии Валациклоvirом.

3. Реализация алгоритма лечения хронических форм воспаления ротоглотки, ассоциированных с гер-

песвирусной инфекцией, предложенного в настоящей работе, обеспечивает высокую эффективность назначения Валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в сутки ежедневно в течение 10 сут.

Литература

(п.п. 2–15; 17–22 см. References)

1. Хасанов С.А., Асроров А.А., Вохидов У.Н. Распространенность хронического тонзиллита в семье и его профилактика. *Вестник оториноларингологии*. 2006; 4: 38–40.
16. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Этиотропная терапия простого герпеса: фокус на валациклоvir. *Российский медицинский журнал*. 2015; 9: 520.

References

- 1.. Khasanov S.A., Asrorov A.A., Vokhidov U.N. Prevalence of chronic tonsillitis in the family circle and its prevention. *Vestnik otorinolaringologii*. 2006; 4: 38–40. (in Russian)
2. Georges Aoun, Ibrahim Nasseh, Hicham A. Diab., et al. Palatine Tonsilloliths: A Retrospective Study on 500 Digital Panoramic Radiographs. *J Contemp Dent Pract*. 2018; 19(10): 1284–7.
3. Abu Bakar M., McKimm J., et al. Chronic tonsillitis and biofilms: a brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res*. 2018; 11: 329–37. doi: 10.2147/JIR.S162486
4. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020; 55(3): 337–45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004
5. Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res*. 2018; 7:F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1
6. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021;12(1):2670–2702. doi: 10.1080/21505594.2021.1982373
7. Rousseau A., Labetoulle M. Ocular manifestations of herpes simplex viruses. *Virologie (Montrouge)*. 2020; 24(5): 295–306. doi: 10.1684/vir.2020.0863
8. Sibley D., Larkin D.F.P. Update on Herpes simplex keratitis management. *Eye (Lond)*. 2020; 34(12): 2219–26. doi: 10.1038/s41433-020-01153-x
9. Luyt C.E. Herpes simplex virus pneumonia. *Virologie (Montrouge)*. 2020; 24(5): 307–13. doi: 10.1684/vir.2020.0860
10. Huang C.W., Hsieh C.H., Lin M.R., Huang Y.C. Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 782. doi: 10.1186/s12879-020-05509-2
11. Zhang S.Y. Herpes simplex virus encephalitis of childhood: inborn errors of central nervous system cell-intrinsic immunity. *Hum Genet*. 2020; 139(6–7): 911–8. doi: 10.1007/s00439-020-02127-5
12. Proenca-Modena J.L., Cardoso Pereira Valera F., Gerhardinger Jacob M., et al. High Rates of Detection of Respiratory Viruses in Tonsillar Tissues from Children with Chronic Adenotonsillar Disease. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42136.
13. Needham C.A., McPherson K.A., Webb K.H. Streptococcal pharyngitis: impact of a high-sensitivity antigen test on physician

- outcome. *J Clin Microbiol.* 1998; 36(12): 3468-73. doi: 10.1128/JCM.36.12.3468-3473.1998
14. Michael Tsatsos, Cheryl MacGregor, et al. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 44(9): 824-37. doi: 10.1111/ceo.12785
 15. Yao H., Zhu C., Liu L., Hu H. Different dosages of valaciclovir for the treatment of herpes zoster in adults: A randomized clinical study. *J Clin Pharm Ther.* 2021; 46(3): 717-23. doi: 10.1111/jcpt.13336
 16. Belousova T.A., Goryachkina M.V. Etiotropic therapy of herpes simplex: focus on valacyclovir. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 9: 520. (in Russian)
 17. Bist A., Savitha A., Gumma K.M. Efficacy of valacyclovir and famciclovir in herpes zoster: A comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2020; 52(6): 472-5. doi: 10.4103/ijp.IJP_555_18
 18. Shannon Cole. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Nurs Clin North Am.* 2020; 55(3): 337-45. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004
 19. Kalezic T., Mazen M., Kuklinski E., Asbell P. Herpetic eye disease study: lessons learned. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29(4): 340-6. doi: 10.1097/ICU.0000000000000482
 20. Henrique Pott Junior, Monalisa F Bocchi de Oliveira, Sheley Gambero, et al. Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults. *Int J Infect Dis.* 2018; 72: 11-5. doi: 10.1016/j.ijid.2018.04.4324
 21. Kimiyasu Shiraki, Long Tan, Tohru Daikoku, et al. Viral ribonucleotide reductase attenuates the anti-herpes activity of acyclovir in contrast to amenamevir. *Antiviral Res.* 2020; 180: 104829. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104829
 22. Christina M. Hunt, Hannah M. Gregory, William Gannon, et al. Oral Valacyclovir Treatment of Herpes Zoster Ophthalmicus-Induced Optic Neuritis. *Cureus.* 2021; 13(8):e17033. doi: 10.7759/cureus.5tce17033

Сведения об авторах:

Попова И.А., канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Литвицкий П.Ф., член-кор. РАН, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Будник И.А., доктор мед. наук, проф. каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Андриуца Н.С., канд. мед. наук, доцент каф. патофизиологии Института биодизайна и моделирования сложных систем, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).