

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.58
УДК [616-07+616-08]616.288-002

МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНґІТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ВЕБ

І.В. Кошель¹, О.І. Лета¹, М.М. Багрий²

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна:

¹*кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї,
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537, e-mail: ivannakoshel@gmail.com*

ORCID ID: 0000-0002-8761-7446, e-mail: leta.aleksey@gmail.com;

²*Інститут патології та цитології, Університетська клініка Руппін-Бранденбург, Федеральна Земля Бранденбург, Німеччина, ORCID ID: 0000-0001-9792-1065, e-mail: mykola.bagriy1904@gmail.com*

Резюме. Консервативне лікування ХНФ, асоційованого із ВЕБ інфекцією, повинно включати адекватний імунореабілітаційний вплив на епітеліоцити носоглотки.

Мета. Встановити особливості морфологічних змін респіраторного епітелію глоткового мигдалика при хронічному назофарингіті, асоційованому із ВЕБ.

Матеріали і методи. Проведено вивчення операційного матеріалу у 15 пацієнтів з діагнозом хронічний назофарингіт, асоційований з ВЕБ.

Результати. Показано, що в респіраторному епітелії, що вкриває глотковий мигдалик, морфологічно визначається інтраепітеліальна лімфоцитарна та гістіоцитарна інфільтрація, а субепітеліально набряк пухкої сполучної тканини, повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла. Зміни епітелію відображають розвиток койлоцитозу та спонгіозу, що свідчить про персистенцію вірусного інфікування. Зміни епітелію у вигляді койлоцитозу спостерігаються також у епітелії крипт і кист. Виявлено формування кистозних утворів у товщі лімфоїдної тканини, а на поверхні епітеліоцитів із гіперсекреторними змінами й у просвіті кист візуалізуються амфотропні маси слизу.

Висновки. При ХНФ, асоційованому із ВЕБ, морфологічні зміни респіраторного епітелію є відображенням як неспецифічних (гіперплазія, метаплазія епітелію, гіперсекреторні зміни клітин, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація), так і специфічних для вірусного інфікування (койлоцитоз, спонгіоз, широкоцитоплазматичні лімфоцити) запальних змін, поєднаних з реактивними явищами (гіперплазія, гіперсекреція) і формуванням кист. Відмічаються явища вираженої гіперсекреторної активності епітелію.

Ключові слова: назофарингіт, морфологія, ВЕБ, імунореабілітація.

Вступ. Хронічне запалення елементів лімфоїдного глоткового кільця Вальдейєра, особливо носоглоткового мигдалика – хронічний назофарингіт (ХНФ) – є поширеним захворюванням у дитячій популяції, що впливає на соматичний та функціональний розвиток дитини та впливає на якість життя [1].

Хоча термін «хронічний назофарингіт» і значений у Міжнародній класифікації хвороб (МКХ) 10 перегляду як J31.1, а у версії МКХ 11 як SA09.1, більшість клініцистів, включаючи й отоларингологів, мало знайомі з цим діагностичним визначенням, оскільки широко використовується термін «хронічний аденоїдит». Більшість лікарів часто не звертають уваги на ХНФ або плутають його з гіпертрофією аденоїдів: J35.2 згідно з МКХ10 та SA0F.1 – згідно з МКХ11. Клінічні прояви цих захворювань досить подібні, що є частою причиною завищених показів до проведення хірургічного лікування, а операція видалення аденоїдів (аденотомія/аденоїдектомія) є найчастішою в Європі і другою за частотою у США серед усіх операцій у дітей [2]. ХНФ часто призводять до виникнення коморбідних станів, зокрема частих респіраторних інфекцій, синдрому обструктивного апное сну, закладеності носа, гугнявості, отиту, порушення прикусу зубів та низьки тонзилігенних соматичних захворювань. У таких випадках пацієнтам показане хірургічне

лікування. Однак аденотомія часто не вирішує проблему, оскільки симптоми утримуються у 19-26% пацієнтів. У великому популяційному дослідженні, у якому взяло участь понад 1 млн. пацієнтів, засвідчено, що аденоїдектомія, виконана у віці до 9 років, несе суттєве зростання відносного ризику респіраторних, алергічних й інфекційних хвороб у пізнішому віці. Короткотермінова користь від аденоїдектомії може мати довготермінові негативні наслідки у дорослому віці [3]. Метааналіз стосовно необхідності повторної аденотомії показує, що основною причиною були супутні запальні захворювання. У зв'язку з цим для таких пацієнтів все частіше розглядаються показання до хірургічного втручання тільки після оцінки ефективності консервативного лікування [4].

Як відомо, кільце Вальдейєра являє собою структуру, що належить до лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою (MALT) і виконує роль захисту та імунологічної регуляції. Асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом саме вірусного ураження, зокрема ДНК-вмісним γ-герпесвірусом 4-го типу – Епштейна-Барр (ВЕБ), який володіє виразною лімфотропністю. Місцем первинного інфікування вірусом є лімфоїдна тканина глоткового і піднебінних мигдаликів [5]. Його особливістю є

здатність реплікуватись і персистувати у В-лімфоцитах, не викликаючи при цьому лізису уражених клітин. У доступній літературі наявні поодинокі відомості стосовно ролі ВЕБ у формуванні аденоtonsиллярної патології. Дослідження із використанням імунологічних методів продемонстрували, що вірус Епштейна-Барр (EBV) може бути залучений до гіпертрофії мигдаликів і рецидивуючого тонзиліту у дітей та підлітків [6]. Опубліковані дані в основному характеризують стан В-, Т- і NK-клітин мигдаликів, а також CD маркерів, які свідчать про те, що мигдалики можуть бути інфіковані вірусом [7].

Проведені морфологічні дослідження при банальному ХНФ характеризують відносини між фолікулярною і дифузною лімфоїдною тканинами, а також їх відносини із епітелієм, що вкриває глотковий мигдалик. Показано, що зміни характеризуються реципрокними стосунками між відносними площами фолікулярної і дифузної лімфоїдної тканини, проникненням лімфоцитів в епітеліальний пласт, а також ознаками реактивних змін епітелію у вигляді базально-клітинної гіперплазії з метаплазією в перехідний епітелій аж до наявності ділянок із повною відсутністю епітеліального шару. Аналогічні зміни відмічаються і в пацієнтів із ХНФ, асоційованих із Епштейн-Барр інфекцією [8]. Однак, наявність у пацієнта із ХНФ серологічних маркерів ВЕБ інфекції не може визначати персоніфікованого міждисциплінарного підходу до лікування з участю отоларинголога. У даному випадку потрібні об'єктивні маркери ураження саме глоткового мигдалика, зокрема ураження клітин респіраторного епітелію, що його вкриває. Разом з тим, можливість прямого вірусного ураження респіраторних епітеліоцитів залишається недостатньо вивченою. ДНК-віруси, до яких належить ВЕБ, реплікуються в ядрах епітеліальних клітин, які демонструють еозинофільні включення і, нарешті, клітинну дегенерацію з типовим аспектом для кожного вірусу, таким як койлоцит. Електронна мікроскопія ідентифікує койлоцити шляхом виявлення вірусних частинок у ядрі. Показано, що койлоцитоз є патогномонічним, хоча й не обов'язковим для діагностики внутрішньоєпітеліального ураження, асоційованого з вірусами [9]. Дослідники виявили койлоцитарні клітини в епітелії по всьому тілу, але початковий опис стосувався вірусу папіломи [10]. Дослідження койлоцитозу проводилось і для інших типів ДНК вірусів, зокрема герпесу. ДНК цитомегаловірусу, Епштейна Барр була виявлена у койлоцитах епітелію носоглотки, бронхів, язика, простати [11-13].

Обґрунтування дослідження. Роль койлоцитозу в ураженні носоглотки до кінця не з'ясована. Подальші дослідження койлоцитозу як маркеру ВЕБ інфекції носоглотки може допомогти у подальших діагностичних та терапевтичних рішеннях. При цьому необхідно зважати на те, що адекватне консервативне лікування ХНФ, асоційованого із ВЕБ інфекцією повинно включати можливий адекватний фармакологічний вплив на клітини слизової оболонки, оскільки взаємодія між місцевою імунною відповіддю

та клітинами, інфікованими вірусом Епштейна-Барра, може призвести до контролю вірусної інфекції [14].

Мета дослідження: встановити особливості морфологічних змін респіраторного епітелію глоткового мигдалика при хронічному назофарингіті, асоційованому із ВЕБ.

Матеріали і методи. Проведено вивчення операційного матеріалу 15 пацієнтів з діагнозом хронічний назофарингіт, асоційований з ВЕБ. Діагноз встановлювався на основі визначення в крові імуноглобулінів класів М, G до вірусу Епштейна-Барр. Матеріал отримували при проведенні ендоскопічного оперативного втручання з видаленням гіпертрофованої частини глоткового мигдалика.

Патоморфологічне дослідження проводили в імуногістохімічній лабораторії кафедри патоморфології Івано-Франківського національного медичного університету. Операційний матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Для виготовлення нейтрального формаліну використовувався одно- та двошамішений фосфат натрію. Ph розчину вимірювався Ph-метром 150-M. Об'єм фіксатора у 10 разів перевищував об'єм шматочка (шматочків) тканини, яка підлягала гістологічному дослідженню. Час фіксації складав 24 години. У подальшому шматочки тканини промивали у водопровідній воді протягом 10-20 хвилин та поміщали у висхідну батарею спиртів для дегідратації, далі у хлороформ, суміш хлороформ-парафін (1:1), парафін (при температурі 37° C).

Після парафінової препідготовки, шматочки заливали у парафін. На санному мікротомі робили гістологічні зрізи товщиною 5-6 мкм на предметні скла. Зрізи забарвлювали гематоксиліном й еозином. Гістологічні препарати досліджувались світлооптично на мікроскопі Leica DME при збільшенні x40, x100, x200, x400 і x1000. Мікрофотографування забарвлених зрізів здійснювали за допомогою цифрової фотокамери "Nikon P5100". Морфометричне дослідження проводили за допомогою системи отримання цифрових зображень гістопрепаратів і морфометричної програми Image Tool 2,0 for Windows.

Результати дослідження. Покривний епітелій лімфоїдної тканини глоткового мигдалика, а також епітелій, який вистилає крипти, при хронічному назофарингіті, асоційованому з ВЕБ, зазнає структурних перебудов. У покривному респіраторному епітелії відмічається виражена інтраєпітеліальна лімфоцитарна та гістіоцитарна інфільтрація нерівномірного характеру, переважно в базальних відділах епітеліального шару, що є морфологічним підтвердженням хронічного назофарингіту (рис. 1). Візуалізуються поодинокі широкоцитоплазматичні лімфоцити.

Виражена вогнищева інтраєпітеліальна запальна клітинна інфільтрація базальних відділів респіраторного епітелію супроводжується розмитістю епітеліально-сполучнотканинної межі в зоні розміщення базальної мембрани. Субепітеліально в рамках типового хронічного запального процесу відзначається набряк пухкої сполучної тканини, повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла.

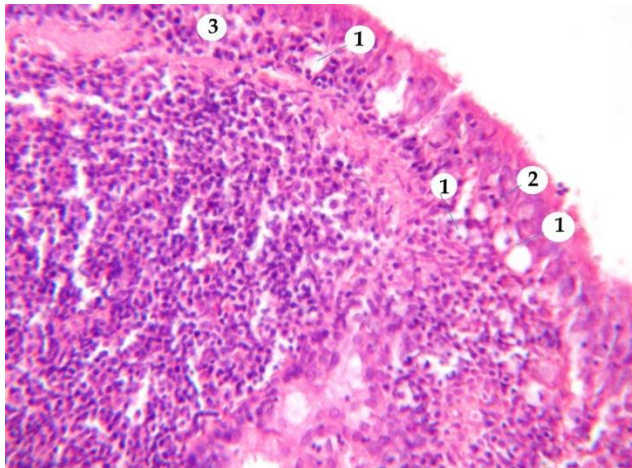


Рис. 1. Покривний респіраторний епітелій лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – койлоцити, 2 – широкоцитоплазматичний лімфоцит, 3 – інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація.

Респіраторний покривний епітелій з ознаками гіперплазії, здебільшого базально-клітинної, що супроводжується нерівномірною товщиною епітеліального шару, реактивними змінами епітеліоцитів із незначно збільшеними ядрами, проте чіткою та тонкою каріолемою, гомогенним хроматином. Центральна й особливо апікальна частини епітеліоцитів містить світло-еозинофільну цитоплазму за рахунок накопичення секрету. В окремих клітинах відзначається збільшення об'єму цитоплазми за рахунок гіперсекреторних змін (рис. 2).

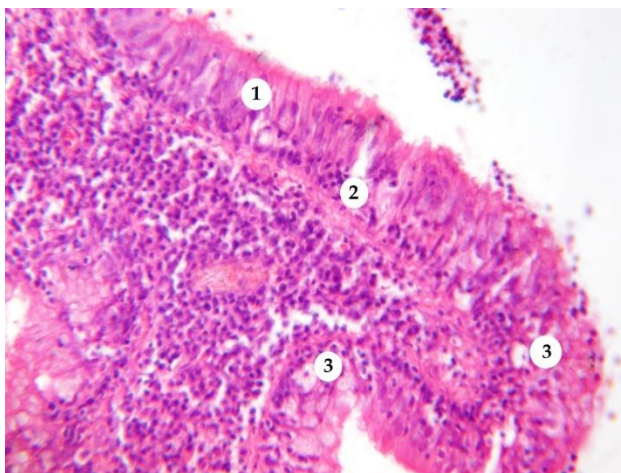


Рис. 2. Покривний респіраторний епітелій та епітелій крипти лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – реактивно змінені епітеліоцити, 2 – інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, 3 – койлоцити.

Деякі ядра епітеліальних клітин із візуалізацією хромосом, що відображає посилену функціональну та проліферативну активність клітин. Серед респіраторних епітеліоцитів на різних рівнях епітеліального шару виявляються клітини зі світлою прозорою цитоплазматичною зоною, яка оточує

пікнотичне, гіперхромне ядро. Дані клітини, так звані койлоцити, вважаються типовими для епітеліальних клітин, які інфіковані вірусом (рис. 1, 2). Дані клітини з цитопатичними вірусіндукованими змінами спостерігаються на різних рівнях респіраторного псевдобагатошарового покривного епітелію, що є відображенням вірусіндукованого апоптозу. Свідченням посиленого ушкодження клітин є візуалізація вище описаних компенсаторних регенераторних змін епітеліальних клітин. Койлоцити в епітеліоцитах відсутні у фізіологічних умовах.

Поряд з вище описаними змінами у покривному епітелію виявляється спонгіоз у вигляді осередкового збільшення міжклітинного простору, що відображає пошкодження епітелію в рамках хронічного запального процесу, зокрема й при вірусному інфікуванні.

При хронічному назофарингіті, асоційованому з ВЕБ, покривний епітелій не тільки зазнає гіперплазії, а й метаплазії. Нами відзначено розвиток як перехідно-клітинної, так і плоскоклітинної метаплазії. В обох випадках покривний епітелій нерівномірної товщини, ядра клітин з незначними реактивними змінами, гомогенні, у частини – з візуалізацією хромосом. Метапластичний епітелій зберігає ознаки, характерні для хронічного запального, зокрема й вірусасоційованого процесу. Так відзначається спонгіоз зі збільшенням відстані між епітеліоцитами, призводячи до порушення клітинної стратифікації в межах епітеліального пласта, поміж клітинами виявляються лімфоцити, також поодинокі широкопротоплазматичні лімфоїдні елементи. Незважаючи на розвиток метаплазії та перебудову епітеліального покриву, виявляються койлоцити з чіткою зоною перинуклеарного просвітлення та ущільненими ядрами (рис. 3).

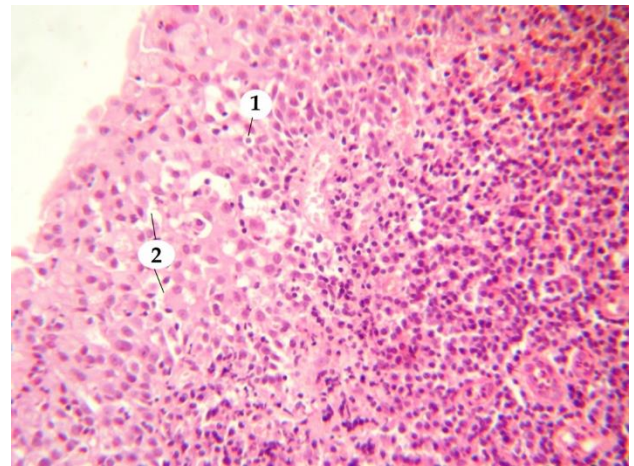


Рис. 3. Плоскоклітинна метаплазія покривного епітелію лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – койлоцити, 2 – спонгіоз.

Крипти лімфоїдної тканини носоглотки нерівномірної глибини та ширини. Поряд із цим виявляється формування кистозних утворів у товщі лімфоїдної тканини.

Епітелій крипти, а також кист, характеризується гіперпластичними реактивними змінами з

базально-клітинною гіперплазією, незначним порушенням стратифікації клітин, спонгіозом, а також збільшенням об'єму цитоплазми клітин з переповненням їх слизом. Внутрішній контур епітеліоцитів із гіперсекреторними змінами нерівномірний, на поверхні клітин візуалізуються амфотільні маси слизу, у просвіті кист лімфоїдної тканини аналогічні слизисті маси (рис. 4). Поміж епітеліоцитами відзначається наявність збільшеної кількості лімфоцитів (рис. 5).

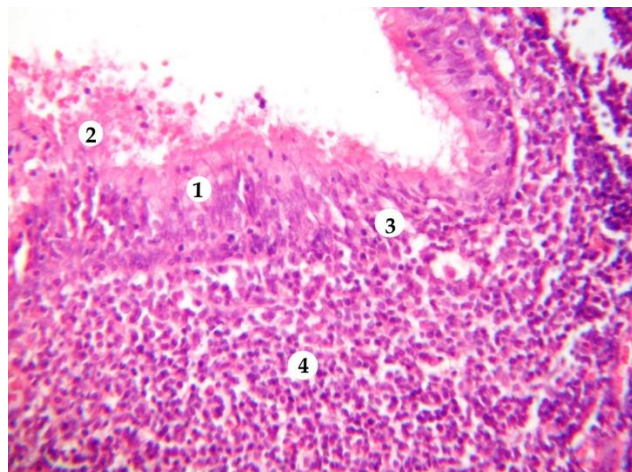


Рис. 4. Респіраторний епітелій кисти лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – реактивно змінені гіперсекреторні епітеліоцити, 2 – пристінково розташований слиз, 3 – інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, 4 – лімфоїдна тканина носоглоткового мигдалика.

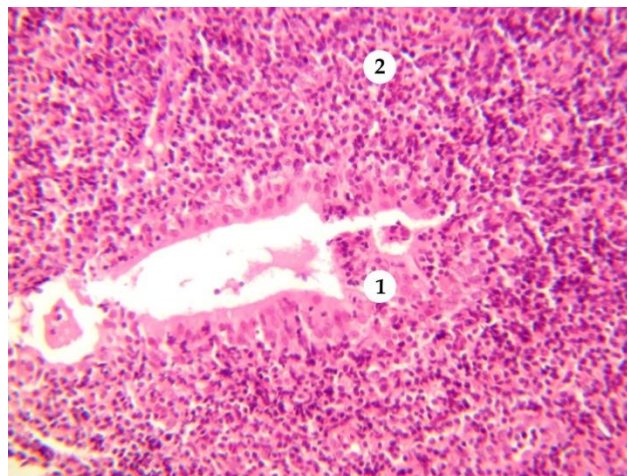


Рис. 5. Респіраторний епітелій крини лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ.

Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, 2 – лімфоїдна тканина носоглоткового мигдалика.

У поодиноких крини та кистах виявляється тенденція до метаплазії у вигляді базально-клітинної гіперплазії з незрілою плоскоклітинною метаплазією (рис. 6).

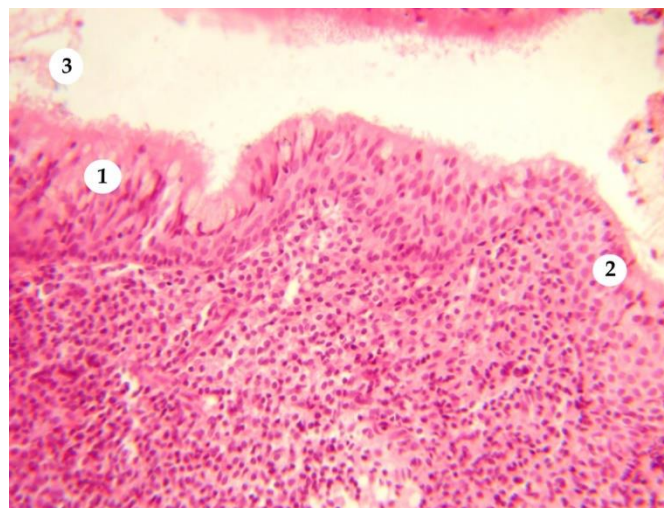


Рис. 6. Незріла плоскоклітинна метаплазія епітелію кисти лімфоїдної тканини носоглотки при ХНФ. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Зб.: ок.10, об.20; 1 – реактивно змінений респіраторний епітелій, 2 – незріла плоскоклітинна метаплазія, 3 – слиз у просвіті кисти.

Обговорення результатів. Глотковий мигдалик відрізняється від інших елементів лімфоїдного глоткового кільця специфічними анатомо-функціональними особливостями, зокрема тим, що він вкритий респіраторним епітелієм. Саме асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом вірусного ураження, зокрема вірусом Епштейна-Барр, який володіє виразною лімфотропністю [5]. Разом з тим, можливість прямого вірусного ураження респіраторних епітеліоцитів залишається недостатньо вивченою, а наявність у пацієнта серологічних маркерів ВЕБ інфекції не може безпосередньо вказувати на ураження саме глоткового мигдалика.

Одним із етапів дослідження була верифікація хронічного запального процесу в глотковому мигдалику. Дослідження показало, що морфологічно визначається інтраепітеліальна лімфоцитарна та гістіоцитарна інфільтрація, а субепітеліально відзначається набряк пухкої сполучної тканини, повнокрів'я судин мікроциркуляторного русла, що, без сумніву, є морфологічною ознакою хронічного запального процесу.

Як відомо, койлоцитоз є патогномонічним морфологічним симптомом для діагностики внутрішньоепітеліального ураження, асоційованого з вірусами, оскільки койлоцити в епітеліоцитах відсутні у фізіологічних умовах [9]. Разом з тим, можливість прямого ВЕБ ураження респіраторних епітеліоцитів залишається недостатньо вивченою [11-13]. Виявлені структурні перебудови епітелію відображають розвиток вірусозумовлених дегенеративних процесів, зокрема койлоцитозу та спонгіозу. Виявлені в нашому дослідженні вірусозумовлені зміни епітелію у вигляді койлоцитозу спостерігаються як у покривному епітелії мигдалика, так і в епітелії його крини, що свідчить про персистенцію вірусного інфікування при хронічному назофарингіті, асоційованому з ВЕБ.

Провідним клінічним симптомом ХНФ, асоційованого з ВЕБ, є гіперсекреція слизу з

розвитком синдрому постназального затікання, який важко коригується стандартним лікуванням. Виявлено, що на фоні хронічного запалення виявляється формування кистозних утворів у товщі лімфоїдної тканини, а на поверхні епітеліоцитів з гіперсекреторними змінами візуалізуються амфотільні маси слизу, у просвіті кист лімфоїдної тканини також визначаються аналогічні слизисті маси. Ця морфологічна «знахідка» обґрунтовує наявність клінічних особливостей перебігу. Зміни епітелію у вигляді койлоцитозу спостерігаються також і в епітелії кист, що свідчить про персистенцію саме вірусного інфікування.

Таким чином, проведене дослідження обґрунтовує консервативне лікування ХНФ, асоційованого із ВЕБ інфекцією, яке повинно включати адекватний імунореабілітаційний вплив на епітеліоцити носоглотки, оскільки взаємодія між місцевою імунною відповіддю та клітинами, інфікованими вірусом Епштейна-Барра, може призвести до контролю вірусної інфекції [14].

Висновки:

1. При ХНФ, асоційованому із ВЕБ, морфологічні зміни респіраторного епітелію носоглотки є відображенням як неспецифічних запальних процесів (гіперплазія, метаплазія епітелію, гіперсекреторні зміни клітин, інтраепітеліальна запальна клітинна інфільтрація), так і специфічних для вірусного інфікування (койлоцитоз, спонгіоз, широкоцитоплазматичні лімфоцити).

2. Структурні зміни відображають розвиток дегенеративних вірусіндукованих процесів (койлоцитоз, спонгіоз), поєднаних з реактивними змінами епітеліальних клітин (гіперплазія, гіперсекреція), які відбуваються як у поверхневому епітелії, так і в криптах, з формуванням кист.

3. Відмічаються явища вираженої гіперсекреторної активності епітелію з явищами накопичення слизу на поверхні клітин, а також у просвіті крипти кист.

References:

1. Wang H. Chronic adenoiditis. J Int Med Res. 2020 Nov; 48(11):300060520971458. doi: 10.1177/0300060520971458. PMID: 33251901; PMCID: PMC7708702.
2. Schupper AJ, Nation J, Pransky S. Adenoidectomy in Children: What Is the Evidence and What Is its Role? Curr Otorhinolaryngol Rep. 2018; 6(1):64-73. doi: 10.1007/s40136-018-0190-8. Epub 2018 Mar 2. PMID: 32226659; PMCID: PMC7100808.
3. Byars SG, Steams SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jul; 144(7):594-603. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0614.
4. Miller BJ, Gupta G. Adenoidectomy. [Updated 2022 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535352/>
5. Rensing ME, van Gent M, Gram AM, et al. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2015; 391:355-381.

DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12. PMID: 26428381.

6. Jamiyan T, Nakazato Y, Kuroda H, Kojima M, Imai Y. Characteristic Histological Findings of Asymptomatic EBV-associated Lymphoproliferative Disorders in Tonsils. J Clin Exp Hematop. 2018 Sep 19; 58(3):122-127. doi: 10.3960/jslrt.18017. Epub 2018 Jul 14. PMID: 30012922; PMCID: PMC6408178.
7. Ondrejka SL, Hsi ED. Chronic active Epstein-Barr virus infection: A heterogeneous entity requiring a high index of suspicion for diagnosis. Int J Lab Hematol. 2020 Jun; 42 Suppl 1:99-106. doi: 10.1111/ijlh.13199. PMID: 32543060.
8. Popovych VI, Henyk YAI, Bahriy MM, Leshak VI, Piletska LI. Kharakter strukturno-morfolohichnykh zmin v hlotkovomu myhdalyku pry khronichnomu epifarynhiti Epshteyn-barr virusnoyi etiologii. Ukrayinskyy morfolohichnyy al'manakh. 2010; 8(4):96-98. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Umora_2010_8_4_28
9. Krause KA, Neelon D, Butler SL. Koilocytosis. 2021 Aug 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 30422553.
10. Syrjänen KJ. Two Landmark Studies Published in 1976/1977 Paved the Way for the Recognition of Human Papillomavirus as the Major Cause of the Global Cancer Burden. Acta Cytol. 2017; 61(4-5):316-337. doi: 10.1159/000477372. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693008.
11. Seok JY, An J, Ha SY, Chung DH, Lee S, Kim H. Morphologic Analysis of Cytomegalovirus Infected Cells in Bronchial Washing Cytology: Comparison of Liquid-Based Preparation and Conventional Smear. J Pathol Transl Med. 2016 Mar; 50(2):147-54. doi: 10.4132/jptm.2015.12.25. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26875760; PMCID: PMC4804150.
12. Mabruk MJ, Flint SR, Toner M, Leonard N, Sheils O, Coleman DC, Atkins GJ. Detection of Epstein-Barr virus DNA in tongue tissues from AIDS autopsies without clinical evidence of oral hairy leukoplakia. J Oral Pathol Med. 1995 Mar; 24(3):109-12. doi: 10.1111/j.1600-0714.1995.tb01149.x. PMID: 7776261.
13. Whitaker NJ, Glenn WK, Sahrudin A, Orde MM, Delprado W, Lawson JS. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. Prostate. 2013 Feb 15; 73(3):236-41. doi: 10.1002/pros.22562. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22851253.
14. Vistarop AG, Cohen M, Huaman F, Irazu L, Rodriguez M, De Matteo E, Preciado MV, Chabay PA. The interplay between local immune response and Epstein-Barr virus-infected tonsillar cells could lead to viral infection control. Med Microbiol Immunol. 2018 Nov; 207(5-6):319-327. doi: 10.1007/s00430-018-0553-2. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30046954.

DC [616-07+616-08]616.288-002

**MORPHOLOGICAL JUSTIFICATION OF
IMMUNOREHABILITATION THERAPY OF
CHRONIC NASOPHARYNGITIS ASSOCIATED
WITH EBV**I.V. Koshel¹, O.I. Leta¹, M.M. Bahrii²

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Otorhinolaryngology with a course in
head and neck surgery, Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-5466-4537,
e-mail: ivannakoshel@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-8761-7446,
e-mail: leta.aleksey@gmail.com;*

²*Institute of Pathology and Cytology, University Clinic
Ruppin-Brandenburg, Federal State Brandenburg,
Germany,
ORCID ID: 0000-0001-9792-1065,
e-mail: mykola.bagriy1904@gmail.com*

Abstract. Adenotomy, the most widespread surgery in children, which does not solve the problem of symptoms in 19-26% patients. The main reasons are related diseases of nasopharynx, therefore, the indications for surgical intervention must be considered after evaluating the efficacy of conservative treatment. The relevant conservative treatment of CNP associated with EBV infection must include adequate immunorehabilitation effect on nasopharynx epitheliocytes, since the interaction of local immune response and cells infected with Epstein-Barr virus can lead to the control of virus infection.

Objective of research: to establish the specific features of morphological changes in respiratory epithelium of pharyngeal tonsil in patients with chronic nasopharyngitis associated with EBV.

Materials and methods. There was carried out the research of surgical material obtained as a result of endoscopic surgical intervention including the removal of hypertrophic part of pharyngeal tonsil in 15 patients diagnosed with chronic nasopharyngitis associated with EBV. The diagnosis was made on the ground of a typical clinical picture and determination of immunoglobulin M, G classes to Epstein-Barr virus in the blood.

Results. It has been shown that intraepithelial lymphocytic and histiocytic infiltration can be determined morphologically and the edema of loose connective tissue, full blood vessels of the microcirculatory channel can be determined subepithelially which is the morphological sign of the chronic inflammation process.

The identified structural reconstruction of epithelium reflects the development of virus-induced degenerative processes, namely, koilocytosis and spongiosis. The virus-induced changes in epithelium in the form of koilocytosis can be observed both in covering epithelia and in metaplastic epithelium, which demonstrates the persistence of viral infection in chronic inflammation.

It has been found that on the background of chronic inflammation the cystic formations in the thickness of the lymphoid tissue are forming and the amphophilic masses of mucus can be visualized on the surface of epitheliocytes with hypersecretory changes, as well as similar mucous masses can be identified in the lumen of cysts of lymphoid tissue. The changes in epithelium in the form of koilocytosis can be seen in the epithelial crypts and cysts as well as indicating that the persistence of infection is viral.

Conclusions:

1. In CNP associated with EBV, the morphological changes of respiratory epithelium of nasopharynx are indications of both non-specific inflammatory processes (hyperplasia, metaplasia of epithelium, hypersecretory changes in cells, intraepithelial inflammatory cell infiltration), and specific for viral infections processes (koilocytosis, spongiosis, lymphocytes with wide cytoplasm).

2. Structural changes are indications of the development of degenerative virus-induced processes (koilocytosis, spongiosis) combined with reactive changes in epithelial cells (hyperplasia, hypersecretion) that happen both in the surface epithelium and in the crypts with cyst formations.

3. There can be seen phenomena of significant hypersecretory activities of epithelium including the accumulation of mucus on the surface of cells as well as in the lumen of crypts and cysts.

Keywords: nasopharyngitis, morphology, EBV, immunorehabilitation.

Стаття надійшла в редакцію 02.08.2022 р.

Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.