

10. Chien J. W., Kucia M. L., Salata R. A. Use of linezolid, a oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30. — P. 146-151.
11. Levy S. B. The challenge of antibiotic resistance // *Sci Am.* — 1998. — Vol. 275. — P. 46-53.
12. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story / C. Walsh, S. Fisher, S. Park et al. // *Chem. Biol.* — 1996. — Vol. 3. — P. 21-28.
13. Fluit A. C., Visser M. R., Schmitz F. -J. Molecular detection of antimicrobial resistance // *Clin. Microbiol. Reviews.* — 2001. — Vol. 14. — P. 836-871.
14. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives // *Emerg. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 4. — P. 195-209.
15. Musser J. M. Antimicrobial agent resistance in Mycobacteria: molecular genetic insights // *Clin. Microbiol. Reviews.* — 1995. — Vol. 8. — P. 496-514.
16. Николаевский В. В., Бажора Ю. И. Выявление лекарственной устойчивости микобактерий молекулярно-генетическими методами // *Буков. мед. вісник.* — 2003. — № 3. — С. 137-144.

УДК 616.211-002+616.216-002

С. М. Пухлик, д-р мед. наук, проф.

## РОЛЬ И ХАРАКТЕР ВОСПАЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ КЛИНИЦИСТА-РИНОЛОГА

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

УДК 616.211-002+616.216-002

С. М. Пухлик

## РОЛЬ І ХАРАКТЕР ЗАПАЛЕННЯ З ПОЗИЦІЇ КЛІНЦИСТА-РИНОЛОГА

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

У роботі відображено сучасні уявлення про два типи запалення, що трапляються в ринології — бактеріального й алергійного. Описано діагностичні підходи для виявлення характеру запалення, і відповідно, лікування. Висловлено необхідність інтеграції наукових пошуків чітких диференційних підходів характеру запалення дихальних шляхів.

**Ключові слова:** ринологія, запалення, диференційний підхід.

UDC 616.211-002+616.216-002

S. M. Pukhlik

## THE ROLE AND CHARACTER OF INFLAMMATION FROM THE CLINICAL-RHINOLOGIST'S POINT OF VIEW

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The modern representations about two types of inflammation in a rhinology — bacterial and allergic are reflected in the submitted work. Diagnostic approaches for revealing character of an inflammation, and accordingly, treatment are described. Necessity of integration of scientific searches of precise differential approaches of character of an respiratory ways inflammation is stated.

**Key words:** rhinology, inflammation, differential approach.

Наиболее распространенными среди заболеваний носа и околоносовых пазух являются две группы — аллергические и инфекционные воспалительные процессы. Примерно 10–12 млн человек в Украине страдают этими заболеваниями. В этой публикации автор хотел бы в свете последних достижений науки прояснить их специфику и отличия.

Сегодня стратегия лечения и определение фенотипа заболевания исходят из нашего понимания характера воспаления. Практические врачи лишены четких клинических и общепринятых лабораторных тестов для дифференцировки инфекционного и аллергического воспаления. Что же современная наука может предложить в связи с этим? Чем отличаются эти

формы воспаления? Эти вопросы беспокоят не только врачей-оториноларингологов, но и пульмонологов, аллергологов, педиатров, терапевтов.

Аллергический риносинусит, независимо от степени его тяжести, — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Из чего складывается этот воспалительный процесс? Конечно, должен быть аллерген, должна произойти сенсибилизация, должны появиться дендритические (антигеннесущие) клетки. Первая клетка, которая начинает формировать сигналы заболевания, — эпителиальная. Какие это сигналы? В первую очередь, фактор некроза опухоли, экспрессия цитокинов, таких как интерлейкин-8, интерлейкин-1.

Аллергические поражения дыхательных путей характеризуют три наиболее важных процесса. Первый процесс — повышенное образование назального секрета и бокаловидных клеток, которые начинают «атаковать» эпителиальные клетки. Судьба эпителиальных клеток у больных с аллергическим ринитом однозначна — они погибают в результате сдувания и оголения базальной мембраны. На этом промежуточном этапе количество бокаловидных клеток будет резко возрастать во всех отделах дыхательных путей. Итак, для больного, который страдает хроническим воспалительным процессом, характерна гиперсекреция, что связано с функцией бокаловидных клеток. Признак, характерный для воспалительного процесса при аллергии, — это альтерация апикальной части эпителиальных клеток — очень чувствительной зоны, откуда поступят биологические сигналы и где будет существенно опережаться протекание самого воспаления.

Второй момент, характерный для аллергии, — это отек слизистой дыхательных путей, который в дальнейшем приводит к сужению их просвета. Какие механизмы участвуют в отеке? Важнейшее значение придается нейрогенным механизмам воспаления. Те сосуды, которые будут дилатированы, раскроются и вызовут максимально быстрое пропитывание плазмы в просвет или носа, или дыхательной трубки, или мелких дыхательных путей. Это происходит за счет нехолинергических-неадренергических механизмов [2].

Третий момент имеет место только при аллергическом поражении нижних отделов дыхательной системы. Это спазм гладких мышц, который характеризует клинику астмы.

Таковы феномены, определяющие «лицо» аллергического поражения дыхательных путей, и каждый из них, что очень важно, возникает вследствие воспалительного процесса. О клетках, которые вовлечены в процесс острого воспаления, мы пока знаем очень мало. Миграция эозинофила, инфильтрация лимфоцитами, кооперация этих клеток с макрофагами — это уже характеристика хронического воспалительного процесса.

Концепция аллергического воспаления существенно преобразила наши представления и знания, что помогло сформировать эффективные программы как лечения, так и диагностики заболеваний.

В 1909 г. доктор из Сан-Франциско Соломон Солис Кох изготовил экстракт из надпочечников и применил его для лечения больных, страдающих бронхиальной астмой. Из экстракта Коха в 1914 г. был получен адреналин. В литературе периода первой мировой войны сообщается, что когда вспыхнула первая эпидемия бронхиальной астмы, врачи повсеместно стали при-

менять адреналин, подчас не зная меры. Показателен случай с фельдшером, умершим от застойной сердечной недостаточности, причиной которой стало безудержное использование адреналина. В то время использовались методы, когда игла оставалась под кожей, и в организм постепенно вводились небольшие дозы адреналина. В ринологии также использовался этот метод.

Сегодня повсеместно и зачастую бесконтрольно используются местные адреналиноподобные вещества (симпатомиметики), преимущественно производные оксиметазолина или ксилометазолина. Известно, что при использовании больших доз симпатомиметиков наступает эффект толерантности к ним — люди перестают реагировать на сосудосуживающие или бронхорасширяющие препараты. Возникает состояние, которое было описано, как «сладкая жизнь». Человек делает одну ингаляцию, вторую, третью, четвертую, время сокращается, и он за ночь в дыхательные пути посылает дозу, которая ему прописана на месяц. Он не контролирует свое состояние. Вообще эти препараты относятся к категории допинговых. Есть определенный тип людей, которые в любое время готовы воспользоваться каплями, ингалятором и мгновенно опускают руку в карман не потому, что у них действительно появляются симптомы обострения болезни, а потому, что этого требует мозг, их эмоциональная сфера. Специалисты по проблемам артериальной гипертонии, например, выявляют примерно 15–20 % больных, которые страдают тяжелыми формами этого заболевания, принимая систематически симпатомиметики.

На какие процессы воспаления способны воздействовать эти препараты? Главным образом, это спазм гладких мышц в бронхах, уменьшение отека в полости носа. Но воздействовать на экспрессию генов, которые приводят к высокому выбросу цитокинов, изменить уровень оксида азота, повлиять на адгезивные молекулы эти препараты не могут, то есть стержень самого воспаления, связь эпителиальной клетки с реакциями эндотелиальных клеток, через которые и будет осуществляться миграция клеток в очаг воспаления, остаются пока недостижимыми для целенаправленного терапевтического вмешательства.

Это направление исследований интуитивно привело к тому, что из надпочечников был получен кортизол, который стал активно применяться с середины 40-х годов. Как известно, вначале это была небольшая группа ревматических больных, затем больных с тяжелой бронхиальной астмой. В 50–60-е годы в нашей стране побывал известный канадский патолог Ганс Селье, принимавший участие в обсуждении темы «Кортикостероиды — это добро или зло? Это друг или враг?» На противовесе этих «за» и «против» и

родилось новое поколение препаратов, которыми мы сегодня располагаем. Теория самого воспаления, ее современная трактовка подвели нас к созданию препаратов, обладающих идеальными свойствами топических, в данном случае, ингаляционных глюкокортикостероидов.

Острый воспалительный процесс, как правило, индуцируется вирусами. Это очень серьезная проблема, она носит универсальный характер, и не случайно в последнее время особенно подчеркивается роль инфекционного процесса в очень большой группе заболеваний. Иными словами, трансформируется наше представление об инфекции и целом ряде связанных с нею других факторов. Если у больных определяются эозинофилы в индуцированной мокроте, носовой слизи и тем более в крови, то мы имеем дело уже с хроническим воспалительным заболеванием. Эозинофил — маркер хронического воспалительного процесса. Взаимодействие этих клеток в очаге воспаления — принципиально иное явление, так как воспалительная активность клеток существенно их изменяет. Эозинофил циркулирующий, эозинофил, который «вышел» из костного мозга, эозинофил, который подходит к малому кругу кровообращения, — это уже не тот эозинофил, который покинет эндотелиальные клетки, пройдет матрикс и соприкоснется с эпителиальными клетками. За короткое время эта клетка приобретает то, чем прежде не располагала. Она станет больше по размерам, у нее изменятся не только формы, но и вся биологическая программа. Эта клетка будет жить на 70 % времени больше, то есть это принципиальная общая биологическая проблема — апоптоз клеток. Эозинофил, находясь в очаге воспаления, начнет дегранулировать, и эта дегрануляция будет связана с синтезом определенных белков, в частности, эозинофильным катионным протеином. Эти субстанции приведут, в конечном счете, к гибели эпителия. Эозинофил своим поведением, своей воспалительной активностью ведет к уничтожению эпителиальных клеток. Армия эозинофилов, которая развернула активные действия, на слизистой оболочке, как будто ножом, срезает эпителиальные клетки.

Еще более важный момент — *кооперация между клетками*, когда происходит сложное взаимодействие с участием цитокинов. Аллергия, аллергическое воспаление является в этом отношении уникальным явлением, потому что это единственное поражение, которое осуществляется при очень высоком уровне поляризации Th2-клеток. Лимфоцит Th2 — это клетка, которая как раз специализируется на синтезе таких цитокинов, как интерлейкин-4, интерлейкин-5, играющих важную роль в воспалительной реакции. Поэтому он и появился в очаге воспаления. Как прервать такую реакцию? Это можно сде-

лать с помощью кортикостероидов, потому что уменьшится количество Th2-лимфоцитов и эозинофилов. Но как только будет прервана эта реакция, приостановлено действие кортикостероидов, возникнет феномен, известный как синдром отмены. Поэтому одна из главных задач, которая стоит сегодня в области понимания этих процессов, связана с выяснением, что именно становится причиной персистенции воспалительного процесса. Второй вопрос, который логически вытекает из вышесказанного, — существуют ли эндогенные механизмы, которые могли бы вмешаться и предотвратить нежелательное развитие процесса? А если таковые существуют, значит, потребуются создание новых лекарственных препаратов.

Сегодня реально наличие *кортикостероидных препаратов*. На какие клетки воспаления влияют стероиды? Количество эозинофилов уменьшается, как и количество тучных клеток, снижается уровень цитокинов, сокращается количество макрофагов, которые вовлечены в этот процесс, уменьшается уровень цитокинов, продуцируемых макрофагами, и наблюдаются определенные изменения со стороны дендритических клеток. Что происходит с клетками в функциональном плане? Это очень важно. Можно ли восстановить нормальный покров слизистой дыхательных путей? Кортикостероидные препараты такими свойствами обладают. Приблизительно через 3–4 мес активной терапии можно восстановить эпителиальный покров — это могут сделать стероиды. Конечно, при этом меняется функция эндотелиальных клеток, что приводит к уменьшению экссудации плазмы, увеличению количества  $\beta_2$ -рецепторов на гладких мышцах; происходят изменения и со стороны функции бокаловидных клеток.

Сегодня разработаны принципиально новые методы лечения астмы, которые связаны с применением моноклональных антител против иммуноглобулина класса E, и два типа моноклональных антител, которые применяются для блокады рецепторов интерлейкина-4 и интерлейкина-5. Применение *моноклональных антител против иммуноглобулина класса E* — действительно революционный метод лечения больных.

Обратимся к болезни, «соседствующей» с аллергическим процессом. Речь идет о воспалении, которое также развивается в дыхательных путях, — хроническом инфекционном рините и синусите. С чего начинается процесс? Те же эпителиальные клетки, тот же покров, реснички, те же бокаловидные клетки. Ринит имеет два ведущих симптома — нарушение дыхания и носовая слизь. Первое — это нарушение функции ресничек мерцательного эпителия и бокаловидных клеток. При аллергическом рините происходит десквамация эпителия, при инфек-

ционном — дисплазия эпителиальных клеток. Что такое дисплазия? Эпителиальные клетки — ядродержащие, то есть клетки, которые прилегают к базальной части, это базальные эпителиальные клетки, — они все передвигаются вверх, отрываясь от базальной мембраны. Картина хаотическая. Цитологи выделяют три степени дисплазии. Третья стадия дисплазии — рак *in situ*. Аллергический ринит или астма и рак — несовместимые болезни, хотя хроническое инфекционное воспаление и другие заболевания часто приводят к этому. Совершенно по-другому ведут себя эпителиальные клетки, и это проходит через механизм дисплазии, как предраковое состояние со стороны дыхательных путей. Базальная мембрана может вовлекаться или не вовлекается в процесс, а клетки, которые придут сюда, — преимущественно нейтрофилы и лимфоциты, эозинофилам здесь места нет. Поэтому продолжается дискуссия: нужно ли таким больным назначать стероидные препараты?

Появились научные публикации, рекомендуемые сочетание антибиотиков со стероидами при острых синуситах. Ингаляционные стероидные препараты отсутствуют в современных международных рекомендациях по лечению синусита. Существует мнение, что нет точки приложения. При инфекционном воспалении нейтрофилы из капилляров эмигрируют на поверхность слизистой оболочки и другие слои. При возрастающей активности фибробластов все это будет формироваться в большое количество коллагеновых волокон, и в последующем трансформироваться в рубцовый процесс. Для того, чтобы реснички мерцательного эпителия хорошо двигались и сохраняли два слоя геля и золя, должен обязательно присутствовать сурфактант. В бронхах движение ресничек, которые гонят бронхиальный секрет, связано с тем, что сурфактант поступает на поверхность.

В доступной литературе отсутствуют глубокие исследования носовой слизи (есть те же слои геля и золя), думаю, что природа их схожа. За счет физико-химического взаимодействия фаз золя и геля удается прогонять через дыхательные пути около 200 мл жидкости в день. Такую работу проделывает мукоцилиарный клиренс. При воспалении происходит следующее: реснички направлены в разные стороны, движение хаотично, концевые части слипаются, происходит оголение бокаловидной клетки. С началом воспаления нейтрофил мигрирует в просвет дыхательных путей, околоносовые пазухи. Риносинусит с участием нейтрофилов приобретает характер гнойного.

Итак, вновь возвращаемся к вопросу: какой характер воспаления — аллергический или иной? Известно, что к воспалению привели два процесса. Первый — это оксидативный стресс. Человек по разным причинам не смог из него выйти, и на-

копились определенные молекулы, свободные радикалы, которые будут поддерживать другой процесс — протеолиз. Разрушение эластического остова произойдет как раз вследствие высокой протеолитической активности. Ученых всегда занимал вопрос, зачем это нужно организму или это только повреждение? Сейчас впервые получен ответ, почему так мало бактерий и почему инфекция все-таки не играет ведущей роли при этой патологии. Считается, что высокая продукция трипсина, хемотрипсина и целого ряда других ферментов является формой защиты, но это очень дорого обходится организму.

Каков, к примеру, начальный признак воспалительного повреждения слизистых оболочек дыхательных путей? Симптомов нет, жалоб нет, и функция внешнего дыхания не изменена. Первым начальным признаком является повышение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе. Почему? Потому что поражение эпителиальных клеток, потеря связи с базальными клетками базальной мембраны приведут к тому, что в тех клетках, которые сохранились, произойдет очень быстрая экспрессия индуцибельной NO-синтазы. В 1998 г. группе исследователей (Furchgott, Ignarro, Murad) была присуждена Нобелевская премия за исследования в этой области.

В России проводили исследования на медицинских работниках, связанные с так называемой аллергией к латексу. Приблизительно за 3–4 мес до появления клинических признаков этой аллергии у хирургов, медсестер и анестезиологов, постоянно пользующихся в своей работе перчатками, отмечалось повышенное содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. Аналогичная картина наблюдалась и у работников московского завода «Каучук», где производится искусственный латекс.

Назальная окись азота, определяемая в воздухе, аспирируемом из полости носа, также привлекает внимание исследователей: обнаружено повышение концентрации назальной NO при аллергическом рините и снижение ее при острых и хронических синуситах. Таким образом, данный тест может быть важным в дифференциальной диагностике этих заболеваний [1].

### Выводы

Первая проблема — ранняя диагностика воспаления. Сегодня мы нередко диагностируем ринит или синусит, астму на этапе уже сформировавшегося хронического процесса, тогда, когда болезнь находится в стадии ремодулирования. Таким образом, первая задача стратегии первичной профилактики — не допустить этого воспаления. Что касается аллергии, то это проблема, связанная с генетической предраспо-

ложенностью, но она не является ведущей. Это экспрессионная генетика, если иметь в виду воздействие факторов окружающей среды. В случаях аллергии у ребенка — это инфекция на этапе внутриутробного развития, когда беременная женщина переносит ту или иную болезнь. Для аллергии это имеет принципиальное значение. Акцент, естественно, должен сместиться на разработку критериев ранней диагностики, и, конечно, в область педиатрии. Чем больше мы этим занимаемся, тем больше нуждаемся в том, чтобы вместе с педиатрами ставить и решать эти проблемы. Это уводит нас в генетику, но, как таковые, эти заболевания не являются генетическими. Еще раз стоит подчеркнуть — это та ситуация, когда факторы окружающей среды создают предпосылки к воспалению. На земном шаре 40 % населения — это люди, которые имеют атопический механизм, то есть у них имеется генетическая предрасположенность к развитию аллергических заболеваний.

Стратегия профилактики вторичная. Она состоит из того, что мы сегодня обсуждаем: назначить лекарственные препараты (в первую очередь, противовоспалительные) с тем, чтобы болезнь не привела к существенному снижению качества жизни. Возникают серьезные проблемы: как правильно титровать и мониторировать те препараты, которые назначаются. Вто-

рая проблема: грамотная, базисная противовоспалительная терапия. В зависимости от патологии человека у нее есть целый ряд нюансов: системные стероиды, топические стероиды, правда, не следует все сводить только к стероидам.

Задача третичной профилактики — чтобы человек не умер от этой болезни, не стал глубоким инвалидом. Здесь возникают серьезные проблемы. Нередко приходится идти на разрушительные, но жизнесберегающие операции. Это имеет принципиальное значение.

Мы нуждаемся в том, чтобы наши ученые, работающие в области системных заболеваний органов дыхания, иммунитета, объединили усилия. Назрела такая необходимость — посмотреть междисциплинарно на саму проблему воспаления. Даже внутри патологии органов дыхания, где по-разному складываются сценарии болезни и применяются совершенно различные методы лечения, следует применять общие подходы, исходя из понимания функционирования дыхательной системы как единого целого и характера воспаления при этих заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенский Н. А. Изучение окиси азота в ринологии // Рос. ринология. — 1999. — № 3. — С. 34-38.
2. Чучалин А. Г. Роль воспаления в клинике внутренних болезней // Рос. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 12.

УДК 616.89:616(47-87)

В. Г. Шутурмінський, канд. мед. наук, доц., С. М. Бруніч

## ПСИХОСОМАТИЧНІ АСПЕКТИ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНО ХВОРИХ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616.89:616(47-87)

В. Г. Шутурминский, С. Н. Брунич

## ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины — психосоматике. Авторы поднимают вопросы стоматологической патологии и воздействие этого фактора на психическое здоровье, исходя из влияния психического состояния на распространение и тяжесть течения основных стоматологических заболеваний.

**Ключевые слова:** психосоматика, стоматологические заболевания, психически больные люди.

UDC 616.89:616(47-87)

V. G. Shuturminsky, S. M. Brunich

## PSYCHOSOMATIC ASPECTS OF DENTAL CARE OF PATIENTS WITH MENTAL DISORDERS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

This article is devoted to the actual problem of the modern medicine — psychosomatics. The authors raise the problems of dental pathology and its influence on mental health, depending on status of psychosomatic health and spread and severity of main dental disorders.

**Key words:** psychosomatics, mental patients, dental disorders.