

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ВЯЛОТЕКУЩИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Собиров Ю.А.<sup>1</sup>, Курязов А.К.<sup>1</sup>, Курязов Ш.А.<sup>1</sup>, Машарипов О.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии

**Аннотация.** В настоящее время резко возросло число вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. В этиопатогенезе данной патологии важную роль играет состояние иммунной системы организма. В работе представлен анализ иммунных факторов, способствующих хронизации процесса.

**Ключевые слова:** вялотекущее воспаление, гипергергия, иммунная система.

### Для цитирования:

Собиров Ю.А., Курязов А.К., Курязов Ш.А., Машарипов О.С. Иммунологические аспекты патогенеза вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи.* 2023;2(1):116–121. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.1.020>

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF SILENT INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION

Sobirov Yu.A.<sup>1</sup>, Kuryazov A.K.<sup>1</sup>, Kuryazov Sh.A.<sup>1</sup>, Masharipov O.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Urgench filial of Tashkent Medical Academy

**Abstract.** Currently, the number of sluggish purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region has sharply increased. In the etiopathogenesis of this pathology, the state of the body's immune system plays an important role. The paper presents an analysis of immune factors that contribute to the chronicity of the process.

**Keywords:** sluggish inflammation, hypergergia, immune system.

### For citation:

Sobirov Yu.A., Kuryazov A.K., Kuryazov Sh.A., Masharipov O.S. Immunological aspects of the pathogenesis of silent inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2023;2(1):116–121. <https://doi.org/10.57231/j.ejohns.2023.2.1.020>

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Инфекционная патология в настоящее время характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов: ростом количества хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микробами с атипичными биологическими свойствами, часто с множественной устойчивостью к антибиотикам, с одной стороны, и снижением популяционной иммунореактивности населения, с другой. В связи с этим проблема заболеваний, обусловленных нарушениями в системе иммунитета, в настоящее время переросла в глобальную медико-социальную проблему [1, 3, 7, 10]. Возникновение и развитие гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области, сопровождающееся вторичной иммунной

недостаточностью, характеризуются клиническими признаками вялотекущего воспаления. Этим заболеваниям присуще длительное клиническое течение, слабо выраженные общие симптомы гнойного процесса, отсутствие корреляции между местными и общими проявлениями болезни, отсутствие четкого разграничения стадий воспаления, незначительно выраженная очаговая воспалительная реакция и рефрактерность к традиционным лечебным мероприятиям [3, 6—9].

Хронизацию воспалительного процесса обуславливают и поддерживают следующие факторы: сохраняющаяся интоксикация, сенсibilизация организма, нарушение межклеточных взаимоотношений, а также центральная и местная нервная регуляция процесса при персистенции патогенного фактора и дисфункции

иммунной системы с выраженным вторичным иммунным дефицитом. Связанные с этим факторами характерные морфологические изменения, вероятно, способствуют включению на определенном этапе патогенеза механизмов аутоиммунизации и прогрессированию воспаления по принципу порочного круга, что чрезвычайно затрудняет репарацию поврежденных тканей [3, 7, 9, 10, 15]. В случае прогрессирующего снижения эффективности иммунного ответа, снижения реактивности и резистентности организма могут возникать различные осложнения. Поломка гемостатических механизмов на разных уровнях регуляции приводит к хронизации адекватной воспалительно-репаративной реакции. При этом нарушается и извращается стереотипная кинетика процесса, разобщаются воспаление и регенерация, формируется патологическая самоподдерживающаяся система, выходящая, в известной мере, из-под регулирующего влияния организма, то есть воспаление 4 Выпуск 2 (62). 2017 у данных больных теряет свой защитно-приспособительный характер [5, 7, 10, 15].

Следует подчеркнуть, что при хронизации воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области изначально имеет место персистенция повреждающего фактора, стимулирующая иммунную систему. А если сохраняются причины и условия течения заболевания, то не может быть и полноценной репарации очага воспаления. На определенном этапе течения болезни появляется комплекс иммунопатологических и иммуноморфологических изменений, отражающих выраженную дисфункцию иммунокомпетентной системы, и этот комплекс уже сам обуславливает хронизацию процесса, становясь важнейшим звеном патогенеза заболевания. По существу хронизация острого гнойно-воспалительного заболевания является проявлением имеющегося дефекта в иммунной системе [1, 2, 8, 15]. Персистенция патогенного фактора и хроническая эндогенная интоксикация, наблюдающиеся у больных с вялотекущими воспалительными заболеваниями, не только повышают функциональную нагрузку на иммунную систему, но и повреждают ее. Необходимо отметить, что механизмы клеточного и гуморального иммунитета запускаются в полной мере только после вскрытия гнояника за счет усиленного всасывания бактериальных токсинов

и метаболитов распавшихся тканей, а также за счет самого операционного стресса. В этих условиях грануляционная ткань может, вероятно, приобретать аутоантигенные свойства и становится дополнительным постоянным стимулом гиперфункции иммунной системы, длительное перенапряжение которой через какое-то время приводит к срыву ее функции. Нарушаются соотношения между Т- и В- системами лимфоцитов, между субпопуляциями Т-лимфоцитов, падает активность макрофагов, прогрессирует вторичный иммунодефицит и иммунологическая недостаточность [5, 7, 9, 19].

Исследуется и такой механизм возникновения иммунодефицита, как функциональная блокада, развивающаяся в результате накопления в лимфоцитах медиаторов воспаления. Инактивация клеток иммунной системы может быть обусловлена дисбалансом клеток с нарушением соотношения CD4/CD8, чаще — за счет уменьшения количества Т-хелперов. Нарушения соотношения Th1/Th2, которые возникают под влиянием инфекционных агентов или других факторов, приводят к неравномерному развитию 2 типов иммунного ответа, что также может стать причиной иммунодефицита [4, 8]. Среди факторов, способствующих хронизации воспалительного процесса, следует отметить следующие: – значительное накопление в очаге воспаления активированных макрофагов, которые потенцируют процесс развития хронического воспаления; – длительная стимуляция макрофагов различными цитокинами, иммунными комплексами, продуктами распада микробов или клеток организма;

– миграция в очаг воспаления избыточного количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые секретируют большое количество БАВ, обуславливающих, в свою очередь, привлечение в зону повреждения мононуклеарных фагоцитов и их активацию; – активация ангиотензина в очаге хронического воспаления. При этом могут образоваться венулы с высоким эндотелием. Плазмолемма этих эндотелиальных клеток содержит адресины, стимулирующие миграцию лимфоцитов и моноцитов в очаг хронического воспаления. По своей сути хронизация гнойно-воспалительного процесса — это сумма тканевых и системных ответов против длительно присутствующих повреждающих агентов (бактериальных, вирус-

ных, токсических и др.). В очаге инфекции накапливаются лимфоциты, плазматические клетки, а также большое количество активированных макрофагов, которые вырабатывают комплекс цитокинов, необходимых для элиминации интерлейкинов. Следует отметить, что основную массу провоспалительных цитокинов, продуцируемых в организме, составляют те, которые освобождаются клетками с участием системы толл-подобных рецепторов — TLR [18]. Одной из ключевых функций TLR в воспалительной реакции является привлечение лейкоцитов в очаг инфекции или тканевой деструкции в количестве, достаточном для разрешения воспаления и запуска адаптивного иммунитета. Для миграции лейкоцитов в ткани необходимы хемотаксические молекулы и молекулы адгезии, которые выделяются циркулирующими гемопоэтическими и васкулярными эндотелиальными клетками после активации Toll-like-рецепторов. Они отвечают за распознавание компонентов клеточной стенки бактерий, активацию каскада провоспалительных цитокинов, формирование колонизационной резистентности и являются связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунной системой. При чрезмерной активации Th2-профиля цитокинов происходит перевес провоспалительных цитокинов и инициируется хронизация процесса [4, 9]. В настоящее время предложена кинетика разрешения воспалительной реакции с участием TLR и фактора некроза опухоли (ФНО), основанная на переключении про- на противовоспалительный эффект. В создании терапевтических молекулярно-биологических средств для лечения вялотекущих и хронических инфекций могут играть важную роль агонисты TLR 3, 7, 8 и 9. Их терапевтический эффект достигается вследствие возрастания цитотоксичности клеток НК и специфического Т-клеточного иммунного ответа [19].

TLR играют важную роль в гомеостазе слизистых оболочек, поэтому их стимуляцией можно добиться повышения резистентности к широкому спектру бактериальных, а также вирусных инфекций. В последние годы ведется активный поиск лекарственных средств, действующих через TLR. К новой группе иммуномодуляторов относят агонисты Toll-подобных рецепторов, Выпуск 2 (62). 2017 5 в частности препараты имиквимод и резиквимод. Известно, что реактивные кислород-

ные и азотные частицы, образующиеся в участках хронического воспаления, могут вызывать генотоксический стресс и возрастание частоты мутаций. Мутации гена p53 часто встречаются в тканях, где длительное время протекает воспалительный процесс. Можно предположить, что воспалительное микроокружение способствует отбору клеток с генетическими модификациями [4]. Учитывая важнейшую роль TLR в реализации врожденного иммунного ответа, можно предположить, что их полиморфизм может приводить к нарушению распознавания инфекционных агентов и дисбалансу функционирования системы врожденного иммунитета, что в конечном итоге будет способствовать как развитию инфекционных и воспалительных заболеваний, так и их хронизации. Поэтому иммуногенетическое исследование полиморфизмов ключевых генов позволит прогнозировать атипичное течение заболевания и может быть основой для индивидуализации лечения у данных больных, что является важным направлением персонифицированной медицины [14, 16, 18]. Существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает неустойчивые кооперативные взаимодействия между провоспалительным ответом и активностью противовоспалительных белков. Это и есть основа существования так называемого статуса хронического вялотекущего воспалительного процесса. Это состояние характеризуется повышением уровней многих провоспалительных цитокинов в тканях, других маркеров воспаления, в частности, компонентов коагуляционного каскада, а также присутствием вирусной инфекции [8, 15, 19]. Длительное действие цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов и других близких им провоспалительных медиаторов может приводить к развитию вялотекущего воспаления. В состав клеток, ответственных за статус хронического вялотекущего воспалительного процесса, входят не только клетки иммунной системы, но и другие переживающие клетки, перенесшие генотоксические стрессовые влияния и секретирующие многочисленные провоспалительные цитокины. Но нарушение процессов репарации и хронизация многих воспалительных заболеваний наблюдается также и при дефиците таких противовос-

палительных и проразрешающих медиаторов, как резолвины, протектины, липоксины [4].

Устойчивость вялотекущих воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области к традиционным методам лечения обусловлена сложным многофакторным механизмом их развития. В основе патогенеза этих болезней лежит понятие об адаптационном комплексе, ответственном за сохранение постоянства внутренней среды под воздействием внешних факторов. Адаптационные реакции обеспечиваются функционированием иммунной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, объединенных в единую «стрессовую ось» [5, 7, 10—14, 18]. Так, лимфо- и моноциты в очаге хронического воспаления вырабатывают пептиды, регулирующие синтез ИЛ-1, который определяет уровень продукции кортикотропин-релизинг-фактора в гипоталамусе. Последний контролирует процессы образования АКТГ и глюкокортикоидов, детерминирующих реакции в очаге хронического воспаления. Результатом патологического нейроэндокринного влияния на иммунную систему является подавление активности натуральных киллеров, клеточно-опосредованных иммунных реакций (цитотоксическая реакция, реакция гиперчувствительности замедленного типа) и относительная активация гуморального звена иммунитета [18, 19]. «Мукозный» тип гуморального ответа, присущий гнойно-воспалительным заболеваниям челюстно-лицевой области, характеризуется высоким уровнем IgA на разных этапах исследования при относительно низких уровнях IgG и IgM, что соответствует более тяжелому, затяжному течению флегмон. Уменьшение уровня IgG у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области является признаком ареактивности и обусловленной ею тенденции к затяжному течению заболевания [15]. Большой интерес в последние годы представляет изучение вопросов апоптоза — индуцированного, активационного и генетически детерминированного отмирания клеток. С одной стороны, апоптоз выполняет регуляторную функцию, а с другой — изменение интенсивности апоптоза характеризует состояние других звеньев реактивности и отражает неблагоприятные тенденции развития воспалительного процесса. Полагают, что для успешного разрешения воспаления необходима эффективная

система иммуносупрессии его ключевых клеток, таких как нейтрофилы, которые в норме подвергаются апоптозу, после чего распознаются и поглощаются макрофагами. Нарушение регуляции этого процесса вносит вклад в хронизацию воспалительных заболеваний [5, 7, 17]. В настоящее время разрабатываются новые перспективные фармакологические стратегии, которые могут использоваться для управления воспалительным процессом посредством усиления апоптоза воспалительных клеток, а также для терапии инфекционных заболеваний, не поддающихся традиционным методам лечения [10, 11, 13, 16, 20].

Раскрытие роли иммунной системы как защитной реакции против возбудителей болезней, так и в поддержании патологического процесса, создало предпосылки для ревизии тактических схем лечения вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с направлением на иммунокоррекцию. При одонтогенной инфекции, вызываемой условно-патогенной флорой, нередко наблюдается неадекватный иммунный ответ организма. Кроме того, применяемые в указанных случаях антибактериальные препараты также обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами. Поэтому в плане комплексного лечения больных с вялотекущими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области ключевая роль принадлежит мероприятиям по оптимизации реактивности организма.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

#### **ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

#### **ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ**

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

#### **ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ**

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а

также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

#### ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

#### СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

#### ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Евразийский журнал оториноларингологии - хирургии головы и шеи" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

*Статья получена 15.03.2023 г.*

*Принята к публикации 20.03.2023 г.*

#### CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абаев, Ю. К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю. К. Абаев. // Вестник хирургии. — 2005. — Т. 164, № 3. — С. 107—111.
2. Земскова, В. А. Влияние гнойно-воспалительных заболеваний на иммунный статус пациентов / В. А. Земскова, Л. Г. Гертнер, С. В. Старцева и др. // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2008. — № 31. — С. 45—47.
3. Кирпичников, М. В. Этиология и клиника атипично текущих и хронических воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / М. В. Кирпичников, Е. В. Фомичев, Е. Н. Ярыгина, Д. Е. Фомичев // Вестник ВолгГМУ. — 2003. — № 9. — С. 187—189.
4. Ковальчук, Л. В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И. И. Мечникова / Л. В. Ковальчук // Журн. микробиол. — 2008. — № 5. — С. 10—15. 5.
5. Лебедев, К. А. Оценка системы защиты организма у стоматологических больных / К. А. Лебедев, Ю. М. Максимовский, Т. Г. Робустова и др. — М., 1994. — 35 с.
6. Робустова, Т. Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний / Т. Г. Робустова // Рос. стомат. журн. — 2003. — № 4. — С. 11—16.
7. Фомичев, Е. В. Атипично текущие и хронические гнойновоспалительные заболевания челюстно-лицевой области. Диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Фомичев. — М., 1999. — 42 с.
8. Фомичев, Е. В. Клинико-иммунологические особенности атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, А. Салех, А. Т. Яковлев, Е. В. Ефимова // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 2. — С. 49—51. 9. Фомичев, Е. В. Клинико-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации

#### AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

#### ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

#### CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

#### PUBLISHER'S NOTE

Journal of "Eurasian Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery" remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

*Article received on 15.03.2023*

*Accepted for publication on 20.03.2023*

- у больных вялотекущими и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, О. В. Островский, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина // Вестник ВолгГМУ. — 2010. — № 1. — С. 99—102.
9. Фомичев, Е. В. Комплексное лечение вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области с применением полиоксидония / Е. В. Фомичев, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2013. — № 2 (38). — С. 42—46.
  10. Фомичев, Е. В. Коррекция иммунитета в комплексной терапии вялотекущих и хронических гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, М. В. Кирпичников, А. Салех и др. // Лекарственный вестник. — 2010. — № 5 (37). — С. 21—26.
  11. Фомичев, Е. В. Оптимизация лечения вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области: роль немедикаментозной иммунокоррекции / Е. В. Фомичев, А. Т. Яковлев, Е. В. Ефимова, Т. В. Морозова // Вестник ВолгГМУ. — 2014. — № 4 (52). — С. 78—82.
  12. Фомичев, Е. В. Полиоксидоний в комплексной терапии атипично текущих флегмон челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, А. Салех, А. Т. Яковлев, Е. О. Жихарева // Российский стоматологический журнал. — 2007. — № 5. — С. 26—28.
  13. Фомичев, Е. В. Современная концепция лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи у больных сахарным диабетом / Е. В. Фомичев, С. В. Поройский, М. В. Кирпичников, Е. Н. Ярыгина // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 3 (43). — С. 35—39.
  14. Фомичев, Е. В. Современные особенности этиопатогенеза и клиники гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, М. В. Кирпичников, А. Салех и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2007. — № 2. — С. 17—20.
  15. Fomichev, E. V. Srovnitel' najajeffektivnost' polioksidonija i transkraniial'nojjelektrostimuljacii v kompleksnojterapiivjal otekushhih Выпуск 2 (62). 2017 7 терапии вялотекущих флегмон челюстно-лицевой области / Е. В. Фомичев, А. Т. Яковлев, М. В. Кирпичников и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2015. — № 4 (48). — С. 44—49.
  16. Conus, S. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation / S. Conus, R. Perozzo, T. Reinheckel et al. // J. Exp. Med. — 2008. — Vol. 205, № 3. — P. 685—698.
  17. Cirl, C. Subversion of Toll-like receptor signaling by unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins / C. Cirl, A. Wieser, M. Yadav et al. // Nat Med. — 2008. — 14(4). — P. 399—406.
  18. Watters, T. M. Structure, function and regulation of the Toll/IL-1 receptor adaptor proteins / T. M. Watters, E. F. Kenny, L. A. O Neil // Immunol Cell Biol. — 2008. — Vol. 85(6) — P. 411—419.
  19. Hallett, J. M. Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation / J. M. Hallett, A. E. Leitch, N. A. Riley // Trends Pharmacol. Sci. — 2008. — Vol. 29, № 5. — P. 250—257. flegmoncheljustno-licevojoblasti / E. V. Fomichev, A. T. Jakovlev, M. V. Kirpichnikovi dr. // Volgogradskijnauchno-medicenskijzhurnal. — 2015. — № 4 (48). — С. 44—49.