

В.М. ВАСИЛЬЄВ

ОЗЕНА – ТЕОРІЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ (ПОВІДОМЛЕННЯ 2)

*Каф. оториноларингології (зав. – Засл. діяч науки і техніки України,
проф. Ю.В. Мітін) НМУ ім. О.О. Богомольця*

Інфекційна теорія озени

Важливе значення мікробного фактора в етіології озени визнають багато авторів, хоча при цьому збудником захворювання називають різні мікроорганізми. Першорядне місце серед цих агентів належить капсульному диплококу, якого вперше знайшов у хворих на озену Левенберг (Loevenberg, 1885), а виділив чисті культури і детально вивчив його властивості Абель (Abel, 1893). Як в минулі, так і в теперішні часи більшість дослідників знаходять паличку Абеля-Левенберга у значного числа обстежуваних – від 70 до 99%, яку не дарма називають нині «клебсіелою озени» (А.П. Красильников и соавт., 1974, 1979; Л.А. Зарицкий, К.М. Губина, 1974; В.Н. Сторбашева, 1982; И.А. Крылов, 1988; Г.Г. Боговазова, Н.Н. Ворошилова, 1992; В.М. Васильев, 2004; Goldstein, Lewis, 1978; Pisono-Hessek, 1980; Raoult, 1983; Zakrzewski, 1993; Artiles, Bordes, 2000).

Суттєвий внесок в підтримку інфекційної теорії озени зробили А.П. Красильников та співавтори (1974), які вперше провели серологічні дослідження і показали, що у хворих на озену (186 осіб) в 78,4 – 83,3% випадків виявляються антитіла до клебсієли озени, що є незаперечним доказом їх інфікованості паличкою Абеля-Левенберга. Крім того, авторами було встановлено, що частота визначення та рівень антитіл знаходяться у кореляції із ступенем озени, активністю та тяжкістю процесу, особливостями клінічного перебігу та бактеріовиділенням.

У 1889 р. Перец (Perez) знайшов при озені специфічну грамнегативну паличку, яка під час росту в рідкому середовищі мала

характерний неприємний запах. При введенні цієї культури у вушну вену кролів автор знаходив у піддослідних тварин гнійні виділення з носа, що нагадували озену. Інші вчені хоч і виділяли паличку Переца у пацієнтів з озеною, але експериментальні дані автора не підтверджували. М.Ш. Мільман (1961) збудником озени вважав окремі форми протей. А.С. Жилкіна (1953, 1958) при обстеженні 453 хворих на озену у 80% з них знаходила культуру гриба з класу аскоміцетів і в подальшому вважала озену алергічним мікозом (А.С. Жилкіна, 1964; Л. М. Меньших, 1968). При вивченні носового вмісту за методикою А.С. Жилкіної у 52 з 60 осіб з озеною нами були знайдені гриби з роду *Candida* (В.М. Васильев, 1970), але подальші багаторічні бактеріологічні дослідження, що охоплювали понад 400 пацієнтів з озеною, виявили наявність клебсієли Абеля-Левенберга в 82% випадків.

Хоч в більшості спостережень клебсієла озени вивизначається при хронічних захворюваннях, в літературі є повідомлення по те, що цей збудник проявляв підвищену патогенність та уражав інші органи і призводив до виникнення таких тяжких гнійних захворювань, як гнійний менінгіт (Tang, Chin, 1994), абсцес мозку (Strampfer, Schoch, Cunda, 1987), септицемія (Kennedy, 1987), абсцес печінки та септична пневмонія (Chowdhury, Stein, 1992).

В цілому оцінюючи роль і значення мікробного фактора при озені, слід відзначити, що з позиції однієї інфекційної теорії неможливо пояснити такі загальновідомі факти, як відсутність контагіозності при озені, досить часті (до 8-10%) випадки виявлення палички Абеля-Левенберга при ін-

ших захворюваннях та у здорових людей, а також цілий ряд особливостей клінічного перебігу озени.

У виділеннях з носової порожнини при озені знаходиться величезна кількість різноманітних мікроорганізмів. Мікробний вміст може змінюватись в залежності від активності патологічного процесу, стадії захворювання, проведеного лікування, використаних раніше антимікробних препаратів. В той же час ряд авторів відмічали низьку ефективність лікування пацієнтів лише антимікробними препаратами і навіть вакцинами, отриманими з різних культур, в тому числі і з культури палички Абеля-Левенберга, а при патогістологічних дослідженнях тканин носа при озені не було знайдено якихось змін, що є типовими і характерними для інфекційних захворювань.

Теорія гіпосидерозу озени

Однією з найбільш ґрунтовних гіпотез виникнення озени є теорія гіпосидерозу І. Берната (1960). В 1966 р. була опублікована російською мовою його монографія: «Значение гипосидероза в патогенезе озены», в якій автор наводить результати клінічних, гематологічних, біохімічних, експериментальних та патоморфологічних досліджень, що свідчать про існування у хворих на озену статистично достовірних даних стосовно порушення у них обміну заліза – гіпосидерозу. Автор визначав рівень заліза в сироватці крові у цих пацієнтів, приховану залізо-зв'язуючу здатність сироватки і коефіцієнт насичення при пероральному навантаженні. За цими показниками залізодефіцитний стан при озені був виявлений у 129 із 136 обстежених ним.

При клінічному огляді у переважної більшості осіб були знайдені інші прояви гіпосидерозу: частий головний біль, швидке стомлення, адинамія, порушення росту волосся, нігтів, формування зубів та інші трофічні розлади, які характерні для залізодефіцитних станів взагалі.

В експерименті на 150 білих мишах, що перебували на дієті без вмісту заліза (рис, молоко), в другому поколінні автор дослідив стан слизової оболонки носової порожнини і знайшов метаплазію циліндри-

чного епітелію в багат шаровий плоский, який часто відторгувався; поверхня його була вкрита кірочками, в підслизовому шарі відмічалось фіброзне переродження сполучної тканини, круглоклітинна інфільтрація і зникнення слизових залоз. Автор вважав, що всі ці зміни, які є характерними, типовими для озени, дозволяють йому поставити діагноз цього захворювання у піддослідних тварин.

Теорія гіпосидерозу озени, як ніяка інша, дозволяє обґрунтувати такі незвичайні особливості її перебігу, як переважне ураження осіб жіночої статі, часте виникнення хвороби в період статевого формування (10-13 років), загострення процесу під час місячних, при вагітності, поступове зменшення активності захворювання після менопаузи, що пов'язане з особливостями обміну заліза і потребами жіночого організму в цьому мікроелементі. Також стає зрозумілим значне розповсюдження хвороби в країнах Південно-Східної Азії, Японії, Китаю, бо в традиційному раціоні населення цих країн переважає рис, який не містить заліза. Знову ж таки знаходять пояснення повідомлення низки авторів, які відмічали переважну кількість захворювань на озену серед найбідніших верств населення старої Росії (А.Л. Гинзбург, 1929), різке збільшення числа пацієнтів в період війн та у жителів блокованого Ленінграду, що спостерігав С.М. Гробштейн (1948).

І. Бернат вважає, що відмічені рядом авторів у хворих на озену різноманітні функціональні порушення діяльності ендокринних залоз (особливо статевих, щитоподібної, гіпофізу) мають місце і при хлоранеміях. Як при озені, так і при гіпосидерозі ці нейроендокринні зміни у пацієнтів не піддаються терапії гормонами і досить часто зникають зовсім після використання препаратів заліза. Різні порушення обміну речовин, що зустрічаються при озені, автор пояснює зменшенням активності дихальних ферментів – цитохромів «а», «b» і «с», цитохромоксидази, каталази, пероксидази, до складу яких входить залізо. Важливим аргументом на користь теорії гіпосидерозу озени І. Бернат вважає ефективність залізотерапії хворих на озену, яка, за його даними, складала 87% (1966).

Нині наявність гіпосидерозу при озені визначена багатьма авторами, які вивчали обмін заліза різними методами і достовірно свідчили про ці порушення (Т.М. Остроухова, Е.А. Дембо, 1964, 1971; В.М. Васильєв, 1968, 1970, 1982, 2002; И.Г. Дердинова 1970, 1973; С.С. Гробштейн, Е.А. Дембо 1975; Р.Т. Ибрагимов, И.И. Мартиненко, 1976; В.А. Петряков 1976,1978; Akhnoukh, Soad, 1987; Zakrzewski, 1993).

Але знову ж таки, з позиції тільки гіпосидерозу озени неможливо прослідкувати і обґрунтувати різноманітні клініко-лабораторні особливості захворювання, наприклад, випадки однобічної озени, відсутність її проявів при інших залізодефіцитних станах, випадки неспівпадання між клінічними проявами озени (озена III-IV ступеня) і нормальними показниками обміну заліза у таких пацієнтів, відсутність ефективності залізотерапії у 15-20% хворих на озену.

Озена – інфікований гіпосидероз

Аналізуючи і співставляючи різні точки зору щодо патогенезу озени та спираючись на багаторічні клінічні і лабораторні дослідження, які охоплюють нині 418 пацієнтів, ми прийшли до висновку, що озена є поліетіологічним захворюванням. Тобто з позицій якоїсь однієї з нині існуючих теорій озени неможливо обґрунтувати різноманітні її особливості та прояви.

Такий погляд щодо патогенезу озени і раніше висловлювала низка авторів (В.И. Воячек, 1926; В.Я. Елин 1930; М.С. Жирмунський 1934; В.П. Николаевская 1954; М.Ш. Мильман, 1961; В.М. Васильєв, 1970; Leroux-Robert et Costiniu, 1932; Zakrjevski, 2003), які теж відносили озену до поліетіологічних захворювань.

Ми вважаємо, що для виникнення озени, крім інфекційного агенту, необхідна наявність також і інших факторів як загальних, так і місцевих, що викликають відповідні розлади трофіки в порожнині носа. Очевидно, що ці порушення призводять насамперед до ураження слизової оболонки порожнини носа, викликають в ній відповідні морфологічні та функціональні зміни, зменшують її захисні властивості і тим самим складають підґрунтя для дії інфекційного фактору. Така послаблена слизова оболонка

стає інвазивною, чутливою до збудника захворювання, і без цієї ланки патогенезу озена не виникає. Як показують багаторічні клінічні спостереження і експериментальні дослідження (Л.А. Зарицкий, К.М. Губина, 1977), потрапляння клебсієли озени (палички Абеля-Левенберга) на незмінену (здорову) слизову оболонку носової порожнини не призводить до розвитку озени. В науковій літературі не описані випадки захворювання на озену медичних працівників, що займалися лікуванням цих пацієнтів. В кожній сім'ї хворого на озену протягом багатьох років живуть поряд хворі та здорові люди, у яких, незважаючи на повсякденні контакти, озена не виникає. К.М. Губіна, М.М. Музика (1958) провели дослідження у волонтерів, яким вводили в носову порожнину культуру клебсієли Абеля-Левенберга, і знайшли, що через 3 год після внесення бактерій у виділеннях з носа ці мікроорганізми повністю зникають.

Отже, озену не можна віднести до числа таких інфекційних захворювань, виникнення яких пов'язано тільки з потраплянням в організм чи в порожнину носа того чи іншого специфічного збудника, і тому цю хворобу слід розглядати і виділяти як окрему вторинну інфекцію, при якій для її розвитку необхідно мати відповідний попередній фоновий патологічний процес, що послаблює організм в цілому і слизову оболонку порожнини носа – безпосередньо, ніби «готуючи» її до сприймання впливу інфекційного агенту.

Проаналізувавши численні дані літератури і провівши 40-річні клінічні і лабораторні дослідження, що охоплюють 418 осіб, ми впевнились, що при озені має місце як гіпосидероз, так і наявність інфекційного фактору. Це дозволило нам зробити висновок, що виникнення озени пов'язане з послідовним впливом обох чинників – гіпосидерозу і зараження порожнини носа клебсієлою озени (паличкою Абеля-Левенберга). Свідченням цього є наступне. По-перше, за майже 50-річний період (з 1960 р.) І. Бернатом і його послідовниками було визначено наявність у переважної більшості обстежених на озену порушення обміну заліза – гіпосидерозу, прояви якого – клінічні, експериментальні та біохімічні є статистично до-

стовірними і підтвердженими. Як відомо, залізодефіцитний стан супроводжується патологічними змінами слизової оболонки шлунку, стравоходу, глотки і носової порожнини. Вони характеризуються насамперед розвитком атрофічних змін покривного епітелію слизової оболонки носової порожнини, при цьому відбувається спочатку метаплазія циліндричного епітелію в багатоядерний плоский і значно зменшується кількість слизових залоз як внутрішньо- епітеліальних, так і трубчастоальвеолярних. Суттєво змінюється стан судинної системи слизової оболонки за рахунок зменшення кількості судин і звуження їх просвіту. Всі ці зміни, які є типовими та звичайними для атрофічних процесів у слизовій оболонці і в цілому неодмінно порушують в більшій чи меншій мірі захисні та імунні властивості слизової оболонки носової порожнини, роблять її більш вразливою до впливу інфекційного агента.

З іншого боку, численними дослідженнями, починаючи від Абеля та Левенберга і закінчуючи узагальнюючими роботами А.П. Красильнікова та співавторів, було доведено значення інфекційного фактору в патогенезі озени, його існування підтверджено не тільки високими відсотками виділення клебсієли Абеля-Левенберга при озені, але і наявністю антитіл до цього збудника у крові хворих, що є незаперечним доказом інфекційного процесу.

Всі ці бактеріологічні та серологічні дослідження, в тому числі й наші роботи, в яких ми не знайшли у пацієнтів з озеною збудника грибового роду (про якого писала А.С. Жилкіна, називаючи його «Askomices ozенаe»), а, навпаки, у 86% обстежених виявили паличку Абеля-Левенберга, дозволяють зробити висновок про домінуюче значення клебсієли озени як інфекційного збудника цього захворювання. В той же час головним недоліком як інфекційної гіпотези, так і теорії гіпосидерозу озени є те, що їх прибічники непорушно відстоюють тільки свої погляди, не приймаючи до уваги дослідження інших авторів.

Приймаючи до уваги, що незаперечно доведено те, що у хворих на озену має місце як порушення обміну заліза, так і наявність

клебсієли Абеля-Левенберга, ми вважаємо за необхідне висловити власну думку щодо патогенезу озени, яка враховує ці обидві обставини. З нашого погляду, виникнення захворювання пов'язане з послідовним впливом на організм людини як першого, так і другого фактору.

Первинним ми вважаємо розвиток залізодефіцитного стану, який може бути наслідком насамперед впливу зовнішніх факторів, породжених недостатнім вмістом заліза у використаних людиною продуктах. Підтвердженням цього є значне збільшення захворюваності на озену серед населення блокованого Ленінграду і те, що в минулому озена визначалась як хвороба бідних людей (Н.А. Паутов, 1963), нарешті, про це ж говорить загальновідома висока розповсюдженість озени в країнах, головним продуктом яких є рис, що не містить заліза. З другого боку, порушення обміну заліза може бути пов'язане з внутрішніми змінами в організмі і, насамперед, це може бути викликано зниженням кислотності шлунково-кишкового тракту, яке досить часто виявляється у хворих на озену (А.И. Бикбаева, 1969; И.Т. Дердирова, 1973; В.А. Петряков, 1978), бо, як відомо, для нормального всмоктування заліза необхідна достатня кислотність шлункового соку та насиченість організму вітаміном «С». При підвищеній потребі заліза в організмі, яке спостерігається під час вагітності та місячних, клінічні прояви озени у жінок значно посилюються, що теж є загальновідомим явищем.

Всі наведені клінічні і лабораторні дані дозволяють зробити висновок, що в патогенезі озени гіпосидероз не є випадковим явищем і безумовно має суттєве значення у виникненні захворювання. Він є тим необхідним фоновим процесом, без наявності якого розвиток озени неможливий, тому що гіпосидероз, викликаючи патоморфологічні і функціональні зміни у слизовій оболонці носової порожнини, послаблює її захисні властивості і створює відповідні умови для подальшого розвитку захворювання. В той же час наявність гіпосидерозу без впливу інфекційного агента недостатня для виникнення озени.

Враховуючи те, що клебсієла озени хоч і зустрічається у здорових людей, але

надзвичайно рідко, збудником хвороби може бути лише хворий на озену у випадку наявності у нього активного виділення клебсієли Абеля-Левенберга. Таким чином, тільки при безпосередньому контакті людини, що страждає на порушення обміну заліза, з хворим на озену виникають умови для розвитку цього захворювання у пацієнта з гіпосидерозом. Тільки таким збігом відповідних обставин можна обґрунтувати відсутність контагіозності при озені і неможли-

вість виникнення цієї хвороби при потрап-лянні збудника на незмінену слизову оболонку носової порожнини у здорових людей.

Отже, з нашої точки зору, озену слід вважати інфікованим гіпосидерозом, що підтверджується як наявністю цих патологічних знахідок в організмі одних і тих же пацієнтів, так і неможливістю виникнення хвороби при самостійному впливі лише одного з цих факторів.

1. Бернат И. Значение гипосидроза в патогенезе озены. – М., 1965. – 156 с.
2. Бикбаева А.И. К этиологии и патогенезу озены: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1969.
3. Воячек В.И. – О факторах наследственности при горловых, носовых и ушных дистрофиях // Бил. сб., посвящ. 30-летию науч. деятельности проф. Л.Т. Левина. – Л., 1925. – С. 45-48.
4. Гробштейн С.С. Гистоморфологические изменения слизистой оболочки полости носа до и после лечения генуинной озены аэроионизацией и переливанием крови // Вестн. оториноларингологии. - 1948. - №3. - С. 39-44.
5. Гробштейн С.С., Дембо Е.А. Комплексное лечение генуинной озены железосодержащим препаратом и аэроионизацией отрицательного знака // Клинические аспекты ЛОР-заболеваний. – Л., 1975. – С. 182-188.
6. Губина К.М., Музыка М.М.. Влияние стрептомицина, левомицетина и фурацилина на капсульные бактерии // Сб. науч. тр. ЛГМИ. – Т. 17. – Львов, 1958. – С. 193-201.
7. Дердирова И.Т. Содержание церулоплазмينا, железа и насыщенность трансферина в крови у больных озеной // Биологическая роль микроэлементов и их применение в сельском хозяйстве и медицине: Тез. докл. VI Всесоюз. совещания. – Л., 1970. – Т. 2. – С. 263-264.
8. Дердирова И.Т. Уровень железа в сыворотке крови больных озеной // Тр. Ленингр. НИИ по болезням уха, горла, носа и речи. – 1973. – Т. 17. – С. 28-33.
9. Жилкина А.С. К вопросу об этиологии озены // Тр. ГНИИ уха, горла, носа. – М., 1953. – С. 265-270.
10. Зарицкий Л.А., Губина К.М. Озена. – Киев, Здоров'я, 1977. – 96 с.
11. Ибрагимов Р.Т., Мартыненко И.И. Опыт лечения больных атрофическим ринитом и озены ферроцероном // Актуальные вопросы оториноларингологии. Ташкент, 1976. – С. 37-41.
12. Иванова Н.Ф. Патология ЛОР органов при элементарной дистрофии // Сб. тр. Ленингр. ин-та по болезням уха, горла, носа и речи. – Л., 1944. – С. 134-139.
13. Компанец С.М. Болезни носа и околоносовых пазух. – Киев, 1949.
14. Красильников А.П., Крылов И.А. Экспериментальное обоснование химиотерапии озены // Вестн. оториноларингологии. – 1976. – №2. – С. 84-87.
15. Красильников А.П., Мякинникова М.В., Крылов И.А. Озена. Этиология, иммунология, патогенез. – Минск, 1974. – 128 с.
16. Красильников А.П., Мякинникова М.В., Крылов И.А. Озена. Клиника, диагностика, лечение и эпидемиология – Минск, 1980. – 127 с.
17. Млечин Б.М. Озена. Хирургические болезни носа, придаточных пазух и носоглотки / Под ред. Я.С. Темкина и Д.М. Рутенбурга. – М., 1949. – С. 127-146.
18. Нестеренко Е.Г. Комплексное лечение атрофических ринофарингитов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1966. – 10 с.
19. Николаевская В.П. Материалы к патогенезу и лечению озены: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1954. – 12 с.
20. Остроухова Т.М., Дембо Е.А. Дальнейшие наблюдения по применению железосодержащих препаратов для лечения озены // Материалы итог. науч. сессии Ленингр. НИИ гематологии и переливания крови. – Л., 1968. – С. 56-57.
21. Остроухова Т.М., Дембо З.А. Использование железосодержащих препаратов для лечения озены: Тез. докл. науч. сессии, посвящ. итогам науч. деят. коллектива ин-та в 1964 г. (НИИ переливания крови). – Л., 1965. – С. 94-95.
22. Петряков В.А. Клинико-лабораторные исследования у больных озеной и эффективность комплексного консервативного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1978. – 26 с.

23. Петряков В.А. Содержание железа у больных озенной // *Здравоохранение Белоруссии*. – 1976. – №6. – С. 83-84.
24. Artiles F, Bordes A, Conde A, Dominguez S, Ramos JL, Suarez S. Chronic atrophic rhinitis and *Klebsiella ozaenae* infection // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. – 2000. – Jun-Jul. – 18(6). – P. 299-300. Spanish.
25. Barton RP. Atrophic rhinitis // *J. Laryngol Otol*. – 1992. – May. – 106(5). – P. 480-481.
26. Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM, Gorbatkova GA, Afanas'eva EV, Kazakova TB, Smirnov VD, Mamleeva AG, Glukharev IuA, Erastova EI, et al. Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from *Klebsiella bacteriophages* // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. – 1992. – Mar. – (3). – P. 30-33.
27. Borgstein J, Sada E, Cortes R. Ciprofloxacin for rhinoscleroma and ozena // *Lancet*. – 1993. – Jul 10. – 342(8863). – P. 122.
28. Chowdhury P, Stein DS. Pyogenic hepatic abscess and septic pulmonary emboli associated with *Klebsiella ozaenae* bacteremia // *South Med. J.* – 1992. – Jun. – 85(6). – P. 638-641.
29. Nielsen BC, Olinder-Nielsen AM, Malmborg AS. Successful treatment of ozena with ciprofloxacin // *Rhinology*. – 1995. – Jun. – 33(2). – P. 57-60.
30. Tang LM, Chen ST. *Klebsiella ozaenae* meningitis: report of two cases and review of the literature // *Infection*. – 1994. – Jan-Feb. – 22(1). – P. 58-61.

Надійшла до редакції 29.05.07.

© В.М. Васильєв, 2007