

**Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Башкирский государственный медицинский университет»**

На правах рукописи

БАЙМУХАМЕТОВ АЗАМАТ РАШИТОВИЧ

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ЛИМФАДЕНИТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ С
НЕФТЕХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ**

14.00.21 - стоматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Чуйкин С.В.

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Коценко Т.М.

Уфа 2006

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений.....	4
Введение.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Неблагоприятное влияние загрязнений атмосферного воздуха промышленными выбросами нефтехимического производства на здоровье детей.....	12
1.2. Этиология лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей..	19
1.3. Классификация, клиника, диагностика лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей.....	22
1.4. Гистологическое строение и функция лимфатических узлов.....	25
1.5. Значение иммунотерапии в комплексном лечении детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	39
2.2. Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов.....	41
2.3. Методы иммунологического исследования.....	42
2.3.1. Матричный метод комплексной оценки иммунного статуса.....	46
2.3.2. Метод многомерного корреляционного анализа.....	48
2.3.3. Метод дискретно-динамического анализа.....	49
2.4. Методы статистической обработки материала.....	50
2.4.1. Определяемые величины.....	50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1. Ретроспективный анализ особенностей этиологии, клинического течения, нозологических форм, локализации, у детей различных возрастных периодов с лимфаденитами челюстно-лицевой области, в городе с нефтехимической промышленностью.....	52
3.2. Гистологические исследования поднижнечелюстных лимфатических узлов у групп сравнения (здоровые взрослые).....	60
3.2.1. Гистологическое исследование поднижнечелюстных	62

лимфатических узлов у детей младшего возрастного периода (4-7 лет)	
3.2.2. Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей старшего возрастного периода (8-15 лет)	65
3.2.3. Сравнительная характеристика гистологического строения поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей разных возрастных периодов	68
Глава 4. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ С НЕФТЕХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ, БОЛЬНЫХ ЛИМФАДЕНИТАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, С ПРИМЕНЕНИЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИКОПИДА.....	70
4.1. Оценка иммунного статуса у детей первой группы сравнения.....	70
4.2. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области до лечения.....	71
4.3. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области с традиционным лечением	77
4.4. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области при традиционном лечении с применением ликопид.....	82
4.5. Оценка эффективности лечения препаратом ликопид лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей	89
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	91
Выводы.....	97
Практические рекомендации.....	99
Список использованной литературы.....	100

Условные сокращения

<i>Сокращение</i>	<i>Значения</i>
Ig A	иммуноглобулины класса А; г/л;
Ig A, г/л	иммуноглобулин А
Ig E	иммуноглобулины класса Е; г/л;
Ig G	иммуноглобулины класса G; г/л;
Ig G, г/л	иммуноглобулин
Ig M	иммуноглобулины класса М; г/л;
Ig M, г/л	иммуноглобулин
Leuk	лейкоциты; 10^9 /л;
Lim	лимфоциты; %;
Tc	тимус-зависимые лимфоциты- супрессоры; %;
Tt	общее (тотальное) значение тимус-зависимых лимфоцитов; %;
Tx	тимус-зависимые лимфоциты- хелперы; %;
Tx/Tc, ИИР	индекс иммунорегуляции;
БГМУ	Башкирский государственный медицинский университет
В- лимфоциты	бурса- зависимые лимфоциты;
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота;
Е-РОК	Розеткообразование
ИО	Иммунный ответ
ИС	Иммунный статус
К	Капсула
КВ	Корковое вещество
КМ	Коэффициент мобилизации
КС	Корковый синус
ЛПС	Липополисахариды
ЛФ	Лимфоидный фолликул
МС	Мозговые синусы
МТ	Мягкие тяжи
НГ	Нейтрофильные гранулоциты
НСТ (НСТ- тест)	тест с нитросиним тетразолием;
НСТ _{ст} (НСТ стимулированный-тест)	тест с нитросиним тетразолием, стимулированный продигиозаном;
НХП	Нефтехимическая промышленность
ПДК	Предельно допустимая концентрация
ПКВ	Посткапиллярная венула
ПКЗ	Паракортикальная зона
поЛФ	Периферический отдел лимфоидного синуса
ПС	Промежуточный синус

ПЯН	Полиморфноядерные нейтрофилы
РДКБ	Республиканская детская клиническая больница
С*Н ₅₀	комплемент; у.е.;
T- лимфоциты	тимус- зависимые лимфоциты;
ФАГ	фагоцитарное активность гранулоцитов;
ФАГ, %	фагоцитарная активность гранулоцитов (нейтрофилов, макрофагов)
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы; у.е.;
ЦИК, у.е.	циркулирующие иммунные комплексы
цолФ	Центральный отдел лимфоидного синуса
ЦПАО	Центральное паталого-анатомическое отделение
ЦТЛ	цитотоксические лимфоциты;
ЧЛО	Челюстно-лицевая область
ЧЛХ	Челюстно-лицевая хирургия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В последние годы все больший интерес ученых привлекает проблема антропогенного загрязнения окружающей среды, которое оказывает негативное влияние на состояние здоровья населения, особенно детского [40, 154].

Большинство исследователей рассматривают загрязнение атмосферного воздуха промышленными выбросами как неспецифический раздражающий фактор, нарушающий равновесие между организмом и внешней средой [5, 22, 42,43, 52, 54, 148].

Люди, живущие в больших городах вблизи от предприятий нефтехимического комплекса, подвергаются круглосуточному воздействию ксенобиотиков, характерных для этих предприятий [8, 64, 115, 118, 129, 151].

Очень опасны отдаленные последствия интоксикации нефтепродуктами (оксид серы, оксид азота, сероводород, фенол, аммиак), которые оказывают канцерогенное действие и мутагенный эффект [32,43,54,81,93]. Отрицательное воздействие выбросов промышленных предприятий на детский организм проявляется: в рождении более слабого потомства; росте врожденных пороков развития и удельного веса мертворожденных, недоношенных; в высокой детской и ранней неонатальной смертности [5, 6, 49, 112, 134, 153].

Научными исследованиями установлено, что у детей, проживающих в городе с нефтехимической промышленностью (НХП) и подвергающихся влиянию химических факторов малой интенсивности загрязненного атмосферного воздуха, ухудшены показатели физического развития, отмечается более высокий уровень общей заболеваемости, снижены факторы неспецифической иммунологической защиты, выявлено угнетение кроветворения [35, 48, 137].

Высокая распространенность соматических заболеваний приводит к понижению сопротивляемости организма за счет изменений его иммунобиологических свойств [34, 54, 269, 271].

Республика Башкортостан (РБ) входит в число десяти наиболее экологически неблагоприятных регионов России в связи с тем, что на ее территории расположены крупнейшие в России и Европе предприятия нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности. В РБ в регионе с НХП отмечается увеличение количества соматических и стоматологических заболеваний у детей [35, 48, 92, 93, 114, 117, 137].

Данная проблема особенно актуальна для города Уфы Республики Башкортостан где расположены крупные предприятия НХП и ухудшена экологическая ситуация в результате выбросов в атмосферу продуктов переработки предприятий нефтехимического комплекса. Это обуславливает необходимость проведения специальных мероприятий по совершенствованию лечения стоматологических заболеваний у детей с учетом неблагоприятных экологических факторов в городе с НХП [48].

В настоящее время одной из актуальных проблем стоматологии является комплексное лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей, характеризующихся тяжелым клиническим течением [16, 39, 50, 55, 88].

Среди воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей лимфадениты являются наиболее распространенным заболеванием. В отделениях челюстно-лицевой хирургии специализированных стационаров дети с лимфаденитами челюстно-лицевой области составляют от 45 до 55% больных [77, 80, 99, 143, 145, 158, 162].

У детей, часто болеющих ОРЗ, ОРВИ, наблюдается снижение неспецифической резистентности организма, что подтверждено специальными иммунологическими и цитохимическими исследованиями. Высокую частоту лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей связывают с возрастной морфологической и функциональной незрелостью лимфоидной системы. Часто лимфаденитом болеют дети первых семи лет жизни [81, 82, 109, 127, 143, 181].

Использование иммуномоделирующих препаратов в комплексной терапии детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области улучшает результаты лечения. Очевидна необходимость поиска новых, более эффективных иммуномодуляторов для применения в комплексном лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области, особенно у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе - в городе с НХП. Адекватная иммунотерапия является важным условием повышения эффективности лечебных мероприятий при данной патологии.

Таким образом,- неблагоприятные экологические факторы окружающей среды (загрязнение промышленными выбросами воздуха, воды и почвы) приводят к увеличению соматических и стоматологических заболеваний и понижению иммунологической реактивности.

Данные литературы свидетельствуют о возрастной незрелости регионарных лимфатических узлов челюстно-лицевой области у детей. Морфологические особенности строения лимфатических узлов поднижнечелюстной области у детей, проживающих в городе с НХП, не изучены.

Учитывая выше изложенное, применение иммуномодулятора ликопида, воздействующего практически на все звенья иммунной системы (клеточный и гуморальный иммунитет), в комплексном лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области (ЧЛО) у детей является патогенетически обоснованным.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, проживающих в городе с нефтехимической промышленностью с применением ликопида.

Задачи исследования

1. Изучить частоту лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, проживающих в городе с НХП, и оценить влияние неблагоприятных факторов на их возникновение
2. Изучить особенности этиологических факторов, клинические формы и локализацию лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей разных возрастных групп, проживающих в городе с НХП.
3. Используя данные гистологического исследования операционного материала, изучить морфологические особенности строения лимфатических узлов поднижнечелюстной области у детей разных возрастных групп, проживающих в городе с НХП.
4. Оценить особенности иммунного статуса у детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области, проживающих в городе с НХП до и после традиционного лечения.
5. Провести сравнительную оценку изменения иммунного статуса у детей с применением ликопида в комплексном лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области.
6. Оценить эффективность комплексного лечения лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, проживающих в городе с НХП, с применением ликопида.

Научная новизна

1. Впервые изучена роль неблагоприятных экологических факторов в этиологии, патогенезе, клиническом течении и исходе лимфаденитов ЧЛО у детей, проживающих в городе с НХП.
2. Впервые проведено морфологическое исследование особенностей структуры поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей различных возрастных групп, проживающих в городе с НХП.
3. С помощью матричного метода математического анализа проведена оценка иммунного статуса в норме и при лимфаденитах ЧЛО у детей,

проживающих в городе с НХП, на основании интегральных показателей, учитывающих вариабельность физиологических параметров и процессы многоуровневой регуляции иммунной системы.

4. Впервые выявлена и оценена эффективность коррекции вторичного иммунодефицитного состояния у детей, с лимфаденитами ЧЛЮ, леченных ликопидом в городе с НХП.

Практическая значимость исследования

Разработан способ комплексного лечения лимфаденита челюстно-лицевой области у детей с применением иммуномодулятора ликопида. Предложенный способ комплексного лечения приводит к более благоприятному клиническому течению заболевания, позволяет уменьшить длительность сроков экссудации гнойного отделяемого из раны, продолжительность гипертермии тела, то есть сократить сроки стационарного лечения больного.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неблагоприятные экологические факторы окружающей среды в городе с НХП, высокая частота соматических и стоматологических заболеваний, возрастная морфологическая незрелость регионарных лимфатических узлов ЧЛЮ у детей приводят к нарушению иммунного статуса, увеличению числа лимфаденитов ЧЛЮ у детей.
2. Применение ликопида в комплексном лечении у детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области в городе с НХП повышает эффективность лечения, приводит к уменьшению сроков гипертермии на 35,3%, экссудации из ран на 30,6%, сокращению сроков лечения на 32,2%.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научного исследования внедрены в учебный процесс, при чтении лекций и проведении практических занятий на стоматологическом факультете для студентов Башкирского государственного медицинского

университета (БГМУ). Способ лечения лимфаденита ЧЛО у детей с использованием ликопида внедрен в отделении челюстно-лицевой хирургии Республиканской детской клинической больницы (РДКБ, Уфа). Изданы методические рекомендации, утвержденные Минздравом РБ.

Апробация работы

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедр стоматологии детского возраста (2005), совместном заседании кафедр хирургической стоматологии, терапевтической стоматологии, ортопедической стоматологии (2005), заседании Ученого Совета стоматологического факультета БГМУ (2004), центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ (2004), Всероссийской научно-практической конференции (Чита, 1998), Всероссийский стоматологический форум (Уфа 2001), Всероссийского конгресса «Современные методы профилактики и лечения заболеваний пародонта», Республиканской конференции стоматологов Башкортостана «Экологические аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний в РБ» и 5-й Международной специализированной выставки «Стоматология Урала – 2004». (Уфа 2004), Всероссийской конференции стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии». Республиканская конференция стоматологов Республики Башкортостан «Новые технологии в стоматологии» (Уфа 2005).

Публикации

По результатам настоящего исследования опубликовано 8 научных работ (в центральной печати 6).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 23 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 276 источников, из них 194 отечественных и 82 иностранных авторов.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Неблагоприятное влияние загрязнений атмосферного воздуха промышленными выбросами нефтехимического производства на здоровье детей

В последние годы большое значение придается изучению неблагоприятного влияния экологических факторов на здоровье населения. По удельному значению вредных выбросов среди отраслей промышленности нефтехимия занимает третье место (15,5%) в общей эмиссии в атмосферу после теплоэлектростанций (27%) и черной металлургии (24,3%) [40, 154]. Основными загрязнителями атмосферного воздуха в городах с нефтехимической промышленностью (НХП) являются: формальдегид - бенз(а)пирен, оксид азота, оксид углерода, пыль. Наибольшее загрязнение, которое превышает предельно допустимые концентрации (ПДК) 5-10 раз и более, наблюдается в промышленном (северном) районе города Уфы [8, 17, 115, 116, 118, 119, 140].

Продукты переработки нефтехимических предприятий при попадании в атмосферный воздух представляют существенную опасность для здоровья населения [7, 31, 32, 40, 51, 65, 115].

Большинство исследователей рассматривают загрязнение атмосферного воздуха промышленными выбросами как неспецифический раздражающий фактор, нарушающий равновесие между организмом и внешней средой [5, 22, 42, 43, 52, 54, 148].

Крупнейшими антропогенными источниками поступления органических соединений в окружающую среду являются транспорт, нефтехимическая и нефтеперерабатывающая промышленность (44%, 23%, 12%) [51, 95, 138, 141, 146]. В настоящее время установлен ряд веществ, представляющих особую опасность для здоровья человека: пестициды, соли тяжелых металлов, нитраты, нитриты, радионуклиды, синтетические химические соединения [17, 32, 35, 51, 70].

Продукты выбросов в атмосферный воздух предприятий, находящихся в северной промышленной части г. Уфы (фенол, стирол, формальдегид), преимущественно влияют на учащение заболеваний верхних дыхательных путей, вызывают хронические заболевания ЛОР - органов и полости рта (гипертрофию небных миндалин, субатрофические заболевания слизистой оболочки полости рта, катаральный гингивит, кариес зубов) [35, 92, 93, 114, 117, 137].

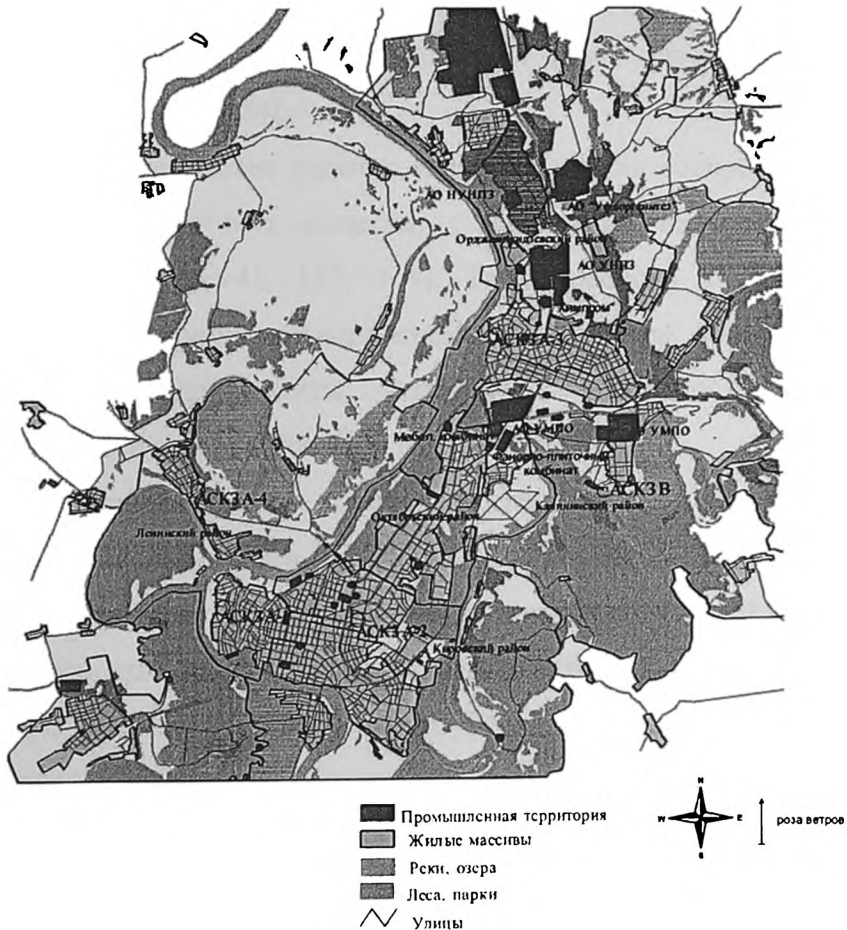


Рис. 1 Расположение предприятий НХП на территории г. Уфы

Эпидемиологические исследования подтверждает высокую частоту развития различных нарушений репродуктивной функции у женщин, работающих на производстве в разных отраслях промышленности с различной степенью химического загрязнения атмосферы, воды и почвы [20, 21, 32, 95].

Особенно опасны промышленные выбросы НХП для беременных женщин и их потомства [150, 157]. Бензол, толуол, углеводороды, фенол могут проникать через гемоплацентарный барьер. Плод находится под действием бензола, толуола и их гомологов, углеводородов, фенола, преодолевающих гемоплацентарный барьер в концентрациях, во много раз превышающих ПДК [17, 21, 95, 101, 131, 135, 154].

В литературе имеются работы, указывающие на содержание в грудном молоке матери химических веществ, с которыми она имела контакт до рождения ребенка [17, 41, 157, 169]. Так, в молоке кормящих матерей, проживающих в северной промышленной части г. Уфы, обнаружены свинец, хлорорганические ядохимикаты, различные углеводороды: сероуглерод, хлористый метилен и др. [74, 86, 132, 133, 154].

Люди, живущие в больших городах вблизи предприятий нефтехимического комплекса, подвергаются круглосуточному воздействию ксенобиотиков, характерных для этих предприятий [8, 64, 115, 118, 129, 151].

Очень опасны отдаленные последствия интоксикации нефтепродуктами (оксид серы, оксид азота, сероводород, фенол, аммиак), которые оказывают канцерогенное действие и мутагенный эффект [32, 43, 54, 81, 93]. Большое значение в распространении промышленных выбросов в атмосферный воздух (оксид серы, оксид азота, сероводород, фенол, аммиак) имеют метеорологические и климатические факторы [46, 48, 111]. Было показано, что с увеличением скорости ветра концентрация оксида углерода в воздухе уменьшается.

Одним из наиболее чувствительных биологических показателей, отражающих качество окружающей среды, является состояние здоровья детей [54, 93, 149, 152, 180].

Отрицательное воздействие химических факторов промышленных предприятий на детский организм проявляется в рождении более слабого потомства, росте врожденных пороков развития, удельного веса мертворожденных и недоношенных, в высокой детской и ранней неонатальной смертности [5, 6, 49, 112, 134, 153].

Увеличение частоты врожденных аномалий развития в 1,6 раза наблюдалось больше у детей, проживающих в городах с концентрацией загрязняющих веществ, в 1,5-3,3 раза превышающей ПДК, по сравнению с детьми района, где ПДК соответствовали нормативам или были чуть выше [23, 25, 49, 103, 112, 122, 182].

Увеличение числа автотранспортных средств в городе приводит к стабильному и значительному росту аллергозаболеваемости среди детского населения [7, 146, 155], болезней органов дыхания, мочеполовой системы, кожи и подкожно-жировой клетчатки [20, 32].

По данным В.Б. Смулевича, Л.Г. Соленова, С.В. Белякова (2001) [156], показатели роста, окружности грудной клетки, массы тела у детей 6 лет достоверно более низкие в промышленном районе [190, 191]. Это позволяет считать, что химические факторы малой интенсивности неблагоприятно влияют на физическое развитие детей дошкольного возраста [20, 28, 31, 43]. Так, Алиева В.А., Андреева В.П. (1996) [7], С.Ф. Сабирова (2001) [139] отмечают, что физическое и психическое развитие детей первого года жизни, проживающих в районе с загрязненным атмосферным воздухом, отстает от нормы: дети позже начинают сидеть, ходить, разговаривать, у них позже прорезываются зубы [192].

Большая распространенность заболеваний дыхательных путей, детских инфекций заставляет предполагать не только и даже не столько специфическое

воздействие, сколько понижение сопротивляемости организма за счет изменений его иммунобиологических свойств [34, 54, 269, 271].

Результаты иммунобиологических исследований показали, что у дошкольников промышленного района достоверно угнетены факторы неспецифической защиты, в 2 раза реже отмечается высокий уровень противостафилококкового антибактериального иммунитета у перенесших указанную инфекцию [159, 160, 170, 226, 230,240]. Наряду с этим повышен уровень иммуноглобулинов А и G, способных нейтрализовать токсины, отмечены низкая лизоцимная активность слюны, сниженная активность миелопероксидазы клеток крови, повышенная хемилюминесцентная активность крови, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [3, 27, 39, 126]. У детей, подвергающихся действию химических факторов малой интенсивности атмосферного воздуха, выявлено угнетение кроветворения (уменьшение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле) периферической крови [13,41, 60].

А.А. Королев с соавт. [107] при изучении влияния производственных химических факторов на функционирование иммунной системы установили значительные сдвиги - снижение числа лейкоцитов (на 17%) и В-лимфоцитов (на 6%), иммуноглобулинов А, М, G, Е (на 19%) [204,212,223,228,]. Эти данные согласуются с данными других исследователей. М.Ф.Савченков с соавт. [142] установил, что частота иммунных нарушений у детей дошкольных детских учреждений г. Братска достигает 70-72%, а у детей, находящихся в соматических стационарах, – 95-98%. Абдулнагимов И.Г. с соавт. [105, 169] при проведении иммунологического исследования детского населения в районе размещения Башкирского биохимкомбината выявил однотипные изменения. Это свидетельствует о снижении неспецифической резистентности организма, депрессии Т-клеточного иммунологического звена, дисиммуноглобулинемии.

Более доступным и достаточно информативным критерием оценки неспецифической резистентности организма, широко применяемом в педиатрии, является определение кратности острой заболеваемости детей в течение года [24, 33, 105, 107, 207, 215]. Частые острые заболевания свидетельствуют о снижении у ребенка неспецифической резистентности организма, что подтверждено специальными иммунологическими и цитохимическими исследованиями. Кратность острых заболеваний является внешним выражением измененных значений таких показателей, как интерфероновая реакция лейкоцитов крови, уровня лизоцима в носовом секрете, активности миелопероксидазы и щелочной фосфатазы лейкоцитов крови и др. [36, 38, 161, 206, 249].

Как видим, данные литературы свидетельствуют о том, что дети, подвергающиеся атмосферному воздействию химических факторов малой интенсивности, чаще подвержены влиянию неблагоприятных медико-биологических факторов риска, чем дети, проживающие в районе, атмосферный воздух которого относительно чист [214, 221, 235]. Изменения в организме детей, проживающих в промышленном районе, регистрируемые как неспецифические физиологические и цитохимические сдвиги, свидетельствующие о снижении резистентности организма, о предпатологическом состоянии их здоровья, не являются безразличными для развития и формирования особенностей клиники заболеваний ЧЛО [221, 244, 252,].

В городе с нефтехимической промышленностью индекс здоровья в 3 раза ниже среди детей первого года жизни и в 2 раза в других возрастных группах [57, 69, 108, 123,]. Одновременно здесь отмечаются и более высокие уровни общей заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, конъюнктивитами, отитами, кишечными инфекциями, врожденных пороков развития, эндокринной и нервной системы, множественным кариесом зубов по сравнению с детьми, проживающими в непромышленной зоне [24, 52, 130, 184].

У детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями преобладает ротовой тип дыхания, вследствие чего изменяются физико-химические свойства ротовой жидкости, повышается активность микрофлоры, что приводит к развитию кариесогенной ситуации в полости рта [9, 84, 109, 128, 167,].

Таким образом, отмечающееся в последние годы последовательное нарастание частоты стоматологических заболеваний многие исследователи самым непосредственным образом связывают с окружающей средой. Это объясняется тем, что, с одной стороны, полость рта имеет тесную морфофункциональную связь с желудочно-кишечным трактом и дыхательной системой, а с другой-с непосредственным контактом с внешней средой. [53, 63, 84, 136, 142].

Е.Ш. Мухаметова, [92], Ф.К Андаржанов [10] выявили существенное увеличение пораженности зубов кариесом у детей в промышленном районе по сравнению с детьми, проживающими на расстоянии 20-25 км от промышленных предприятий. У детей, проживающих в промышленном районе, отмечалось меньшее число прорезавшихся первых постоянных моляров в расчете на одного ребенка. Активные формы кариеса (острый и острейший) встречались чаще в 20,9% случаев. Частота гипоплазии эмали временных зубов у них была в 2 раза выше, а постоянных в 6 раз, по сравнению с детьми, проживающими вдали от промышленных предприятий.

С.В. Чуйкин [163], проводя стоматологическое обследование 12-летних школьников г. Уфы, установил более высокие показатели распространенности и интенсивности кариеса постоянных зубов у школьников промышленного района по сравнению со школьниками контрольного района

1.2. Этиология лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей

Среди воспалительных заболеваний (ЧЛО) и шеи значительное место у детей занимают лимфаденит и аденофлегмона [16, 39, 50, 55, 56, 67, 73, 76, 77, 80, 88, 99, 143, 145, 158, 162, 174,]. Количество детей с гнойно-воспалительными заболеваниями, госпитализируемых в стационары, неуклонно растет [174]. Н.Н. Бажанов и соавт. [18] считают, что высокая распространенность лимфаденита и развитие его осложнений в детском возрасте обусловлены отсутствием должного внимания к изучению этиологии заболевания и погрешностями в лечении. В изучении лимфаденита в отрыве от соматического заболевания, осложнением которого он часто бывает [16, 39, 50]. Неспецифический лимфаденит является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний (ЧЛО) у детей [18, 81, 83, 99].

Часто лимфаденитом болеют дети первых шести лет жизни. Нами отмечено, что подобные сведения перекликаются с работами ряда отечественных и зарубежных исследователей, считающих, что наиболее часто лимфаденит возникает у детей в возрасте до 7 лет [81, 109, 127, 143, 181].

По данным А.Г. Шаргородского [187], наиболее подвержены лимфаденитам ЧЛО дети в возрасте до 7 лет и, главным образом, контингент, не охваченный плановой санацией (73,25 %).

В раннем детском возрасте (1-3 года) аденофлегмоны встречаются чаще. А.Ю. Миронов [89], Т.К. Супиев [166], отмечают, что аденофлегмоны чаще встречаются в возрасте 4-6 и 8-12 лет [99]. На высокую распространенность этого заболевания в детском возрасте указывает, М.А. Степанян [164].

По данным других авторов, удельный вес лимфаденитов среди воспалительных процессов (ЧЛО) у детей составляет от 45 до 55% случаев [73, 88, 91,]. С.Н. Лютиков [83] также считает, что в общей структуре гнойно-воспалительных процессов лица и шеи у детей удельный вес лимфаденитов составляет не менее 47,3 - 48,1 %.

По мнению Л.Я. Петрова [114], Е.В. Фомичева [173], А.Г. Шаргородского

[186], широкое распространение неспецифического лимфаденита в детском возрасте можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка (незрелость центральной нервной системы, несовершенство строения и функции лимфатических узлов).

О возникновении лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, часто болеющих ОРВИ, сообщает А.Г. Шаргородский [187]. По данным этих авторов, лимфадениты возникали в 51,1 % случаев.

Неодонтогенные лимфадениты в 62,5% случаев отмечают Р.В. Ушаков, В.М. Царев [172], что, вероятно, объясняется преобладанием в их наблюдениях детей раннего возраста. Scobie [262] в 10 % случаев лимфаденитов (под наблюдением находилось 964 пациента) причиной называет респираторную инфекцию верхних дыхательных путей.

Выясняя важность различных причинных агентов в возникновении лимфаденитов у детей, Dajani [215], М.М. Соловьев [158] на основе собственных клинических наблюдений отмечают, что причинами лимфаденитов челюстно-лицевой области являются: заболевания верхних дыхательных путей, наличие заболеваний кожи лица, лихорадочные состояния, травмы и царапины, получаемые от домашних животных, тонзиллит, отит.

М.С. Култаев [16], Р.В. Ушаков и соавт. [171] утверждают, что этиологию лимфаденита невозможно установить в 40,5 % случаев [194], так как лимфаденит является осложнением какого - либо патологического процесса и редко является самостоятельным заболеванием, что подтверждается работами А.И. Яременко [194], В.В. Рогинского [39].

Воспаление лимфатических узлов лица и шеи могут быть вызваны различными этиологическими факторами: бактериями, вирусами и т.д. Многие воспалительные заболевания челюстей, кожи, подкожной, межмышечной и межфасциальной клетчатки лица и шеи могут сопровождаться увеличением лимфатических узлов [116,241,264]. Воспалительные заболевания лимфатических узлов лица и шеи вызываются смешанной микрофлорой с

выраженным превалированием анаэробных бактерий. Обычно выделяют от 2 до 7 видов микроорганизмов, из которых одна треть представлена факультативными анаэробами (стафилококки, стрептококки, бациллы и др.) и 2/3 – неспорообразующими анаэробами (бактероиды, фузобактерии и др.). Стрептококку отводят ведущую роль в этиологии лимфаденита, но большинство авторов отмечают доминирующую роль в развитии данного вида патологии стафилококка [59,166,168, 181, 183,185]. Источником инфекции при лимфадените лица и шеи могут быть одонтогенные очаги: острый или обострившийся хронический периодонтит, нагноение корневой кисты, затрудненное прорезывание зуба. Кроме того, острый лимфаденит развивается при остром гнойном периостите челюсти, одонтогенном остеомиелите, околоушных абсцессах и флегмах, одонтогенном верхнечелюстном синусите [196, 199, 201].

В литературе за последние годы отмечено, что все чаще в роли возбудителя одонтогенных заболеваний, в том числе и лимфаденитов, выступают стафилококки, которые обнаруживаются в патологическом очаге воспаления у 82-93% обследуемых больных [9, 99,188, 194, 202]. По данным Э.А. Гурковой, Л.В. Макаренковой [50], стафилококки чаще обнаруживались в монокультурах, а в 69,5 % случаев бактерии высевались в ассоциациях.

Большинство исследователей отмечают, что наиболее часто поражаются поднижнечелюстные лимфатические узлы [55, 76, 80, 162]. В.А. Казимирский и соавт. [67] указывает на то, что воспалительный процесс в поднижнечелюстных и щечных лимфатических узлах развивается гораздо чаще. На втором месте по частоте стоят воспалительные процессы в подподбородочных, а также в околоушных лимфатических узлах [82].

По данным И.И. Никифоровой [99], также часто поражаются лимфатические узлы боковой поверхности шеи. О частом вовлечении в воспалительный процесс шейных лимфатических узлов пишут также А. Andra [195], В. Weidman, Е. Warman [276]. Реже лимфаденит у детей локализуется в

позадичелюстной (8%) и околоушной (7,1%) областях.

Среди больных с лимфаденитами А.А. Чумаков и соавт. [185] отмечают поражение шейных узлов в 90% случаев, причем в 25% были поражены только шейные, а в 37,5% - шейные лимфатические узлы реагировали на инфекцию одновременно с узлами другой локализации, чаще поднижнечелюстными.

Из наблюдений М.М. Соловьева, О.П. Большакова [158] (423 пациента) структура локализации воспалительного процесса в лимфатических узлах распределилась следующим образом: поднижнечелюстные лимфатические узлы - 57,5 %; шейные - 23,2 %; подбородочные - 8,9%; околоушные, щечные - 7,1 %; другой локализации - 3,3 %.

Некоторые авторы, S. Schuiz [260] А.И.Воложин [36], отмечают сезонность в развитии заболевания, т.е. преимущественное возникновение заболевания в осеннее-зимне период. Статистические сведения, подтверждают данную точку зрения.

1.3. Классификация, клиника, диагностика лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей

Проведя в 1998 году исследования И.И. Никифорова, разделила течения лимфаденита на острые, хронические и подострые [99]. Отдельные исследователи считают, что острые лимфадениты могут переходить в хронические [166, 263]. Эту точку зрения о переходе острого лимфаденита в хронический разделяют Н.Н. Бажанов, М.М. Соловьев, В.В. Рогинский [18].

В настоящее время общепринятым является разделение лимфаденитов по клиническому течению на острые и хронические. По виду экссудата острые лимфадениты разделяются на серозные и гнойные. По характеру морфологических изменений хронические лимфадениты разделяют на гиперпластические, гранулематозные и абсцедирующие [77, 168, 261].

По данным многочисленных авторов, чаще всего встречаются острые гнойные неспецифические лимфадениты и составляют от 66,4 до 79,7 % от

общего количества больных детей с острым лимфаденитом челюстно-лицевой области [16, 18, 50].

Характерной особенностью лимфаденита челюстно-лицевой области у детей является то, что стадии воспалительного процесса быстро следуют друг за другом. Поэтому клиническая картина характеризуется быстротой развития в 3 - 5 дней и выраженной интоксикацией организма: повышением температуры тела до 38 градусов и выше, учащением пульса, ознобом, беспокойством ребенка, отсутствием аппетита и сна, общим недомоганием. Местные проявления лимфаденита в этих случаях выражены ярко: быстро нарастающее увеличение лимфатического узла за счет отека, кожа над таким лимфатическим узлом гиперемирована, отмечается регионарная гипертермия, пальпация резко болезненна [217, 257].

При остром гнойном лимфадените ряд исследователей [36, 56, 145] отмечают лейкоцитоз до $10-16 \cdot 10^9/\text{л}$., ускорение СОЭ до 30-50 мм/час. При хронической форме лимфаденита возможно лишь ускорение СОЭ до 25 мм/час.

По данным В. В. Рогинского [39], среди хронических лимфаденитов преобладают гнойные абсцедирующие (79%), и гиперпластические (21%).

Особенно тяжело аденофлегмоны протекают у детей первых трех лет жизни [187]. В данном возрасте наблюдается компенсаторное увеличение числа лимфатических узлов, и их количество значительно превышает таковое у взрослых. В этом возрасте лимфатические узлы способны задерживать бактериальные клетки, но в связи с несовершенной барьерной функцией молодых клеточных элементов легко инфицируются и воспаляются. Обилие жировой клетчатки в челюстно-лицевой области у детей, хорошо развитая анастомозирующая сосудистая сеть, рыхлость и незначительная толщина фасций способствуют быстрому распространению гнойного экссудата. В воспалительный процесс могут вовлекаться несколько смежных анатомических областей. Всасывание продуктов распада и токсинов происходит интенсивно, поэтому значительно страдает общее состояние детей.

По данным В.Н. Царева, Р.В. Ушакова [172], у подавляющего большинства детей с лимфаденитами ЧЛО интоксикация не отмечалась, авторы связывают это с ранним началом лечения и применением антибиотиков. Аденофлегмоны сопровождались интоксикацией в 52,3 % случаев. Интоксикация проявлялась в виде повышения температуры тела, бледности кожных покровов, сухости кожи и слизистых оболочек, вялости и заторможенности детей, имело место нарушение сна и аппетита. Начиналось заболевание у большинства детей (70,5 %) с припухлости пораженной области, повышения температуры тела, появления болевых ощущений. Напротив, большинство исследователей отмечают тяжелое течение аденофлегмон у детей с острым течением процесса, нарастающими симптомами интоксикации, гипертермией тела более 38°С градусов, с ярко выраженными местными проявлениями воспалительного процесса [45, 187, 188].

Несмотря на то, что неспецифические лимфадениты лица и шеи в детском возрасте широко распространены, диагностика их остается сложной. В последние годы в связи с изменением как биологических свойств микробов - возбудителей, так и иммунологической реактивности организма, у отдельных больных все чаще приходится наблюдать атипичное течение лимфаденита. По данным М.А. Степаняна [164], в 18% случаев направительный диагноз заболевания не соответствует клиническому диагнозу.

На трудности и запоздалую диагностику воспалительного процесса указывают В.В. Рогинский [39], что в 67,8 % случаев привело к гнойному расплавлению лимфатических узлов. Дифференциальная диагностика лимфаденита челюстно-лицевой области у детей крайне сложна. В ряде случаев неоценимую роль могут оказать пункционная цитологическая диагностика [45] или биопсия. Но нередко на основании общепринятых дифференциально - диагностических признаков бывает трудно установить стадию воспаления в лимфатическом узле [202]. Дополнительными диагностическими критериями в этих случаях может стать УЗИ, тепловидение, МРТ, а также оценка защитных

сил детского организма на основании результатов иммунологических исследований.

1.4. Гистологическое строение и функция лимфатических узлов

Лимфатические узлы являются органами иммунной системы, лежащими на пути следования лимфы по соответствующим сосудам от органов и тканей к лимфатическим протокам и лимфатическим стволам [143]. К каждому узлу, к его выпуклой стороне, подходят 4 – 6 и более приносящих лимфатических сосудов. При этом стенки сосудов срастаются с капсулой лимфатического узла, а эндотелий лимфатического сосуда переходит в эндотелий подкапсулярного (краевого) синуса. Лимфа, содержащая продукты обмена веществ, крупнодисперсные белки, частицы разрушившихся клеток, пылевые частицы и микроорганизмы, поступает в лимфатические узлы, проходит через их синусы с густой сетью ретикулярных клеток и волокон, контактирует с элементами лимфоидной ткани, образующими паренхиму узлов. Стенки синусов в лимфатических узлах тонкие и легко проницаемы для клеточных элементов (лимфоциты, макрофаги), крупнодисперсных белков и других частиц. В результате лимфа находится под тонким иммунным контролем со стороны лимфоидной ткани лимфатических узлов. Чужеродные частицы, попавшие в ток лимфы, в лимфатических узлах распознаются и уничтожаются или, если не могут быть уничтожены, из просвета синусов переносятся макрофагами в паренхиму узлов, где и откладываются. После прохождения через лимфатический узел лимфа выходит через выносящие лимфатические сосуды, которые направляются или к следующему лимфатическому узлу этой же группы, или к крупному коллекторному сосуду-протоку, или к стволу [91, 144, 203].

Новые данные, полученные в последние годы при изучении макроскопической анатомии лимфатических узлов, нельзя не учитывать при диагностике и лечебных мероприятиях в клинике. Наряду с углубленным

исследованием строения и функции лимфатических узлов как органов иммуногенеза, невозможно отказаться от дальнейшего изучения их топографии в теле человека. Недопустимо пренебрегать знаниями большой индивидуальной вариабельности анатомии узлов у людей разного возраста в зависимости от анатомической локализации [16, 91].

Говоря о топографии лимфатических узлов, нельзя не обратить внимание на то, что до последнего времени под ней подразумевались главным образом взаимоотношения этих органов с кровеносными сосудами, фасциями и внутренними органами. Что касается положения узлов по отношению к скелету, то лишь поясничные лимфатические узлы в большей или меньшей мере рассматриваются во взаимоотношении с позвоночным столбом [143, 144]. В то же время в клинике вряд ли можно обойтись без точных знаний положения лимфатических узлов не только возле кровеносных сосудов, но и обязательно по отношению к костям скелета и рядом расположенным органам [251, 253].

Каждый лимфатический узел покрыт соединительно-тканной капсулой, толщина которой весьма вариабельна. От капсулы внутрь узла отходят разной длины пучки соединительной ткани – капсульные трабекулы. В том месте, где из лимфатического узла выходят выносящие лимфатические сосуды, имеется небольшое вдавление – ворота.

Внутри лимфатического узла, между трабекулами, находится строма, образованная ретикулярными волокнами и клетками, формирующими трехмерную сеть различной величины и формы петель. Лимфоидная паренхима состоит из коркового и мозгового вещества. Корковое вещество, более темное на окрашенных гистологических срезах из-за плотно лежащих лимфоцитов, располагается ближе к капсуле, занимает периферические отделы узла. Более светлое мозговое вещество находится ближе к воротам узла и занимает центральную его часть. В корковом веществе располагаются округлой формы образования размером 0,5 – 1,0 мм – лимфатические узелки - фолликулы, представляющие собой плотные скопления клеток лимфоидной ткани, главным

образом В-лимфоцитов. Количество, строение и расположение фолликулов в корковом веществе зависят от морфофункционального состояния лимфатических узлов. Вокруг лимфоидных фолликулов располагается диффузная лимфоидная ткань. В ней выделяют корковое плато, которое включает участки лимфоидной ткани между узелками, – межфолликулярную зону. В состав коркового плато входит также ткань, расположенная с внешней стороны, между ними и капсулой. С внутренней стороны от фолликулов, непосредственно на границе с мозговым веществом, находится участок лимфоидной ткани, получивший название тимусзависимой паракортикальной зоны, содержащей преимущественно Т-лимфоциты. Характерная особенность этой части коркового вещества – наличие в ней посткапиллярных венул. Паракортикальная зона состоит главным образом из рециркулирующих Т-лимфоцитов, которые лежат менее плотно, чем клетки лимфоидной ткани в других отделах коркового вещества [91, 174]. Паренхима мозгового вещества представлена скоплениями лимфоидной ткани, которые простираются от внутренних отделов коркового вещества до ворот лимфатического узла. Они являются зоной скопления В-лимфоцитов. Лимфатический узел пронизан густой сетью лимфатических синусов, по которым поступающая в узел лимфа течет от подкапсулярного (краевого) синуса к воротному [174]. Такова основная морфологическая характеристика лимфатического узла. Функции лимфатических узлов многоплановы. В. Leiber в 1997 г.[246] была сделана попытка суммировать многообразие выполняемых лимфатическими узлами функций, известных к тому времени, среди которых наиболее значимыми указаны: первичная фильтрация лимфы, резорбция чужеродных частиц лимфы, фагоцитоз, накопление и разложение чужеродных частиц, общая иммунизация, образование антител, синтез белка, нейтрализация токсических веществ, образование и отдача лимфоцитов, способность вырабатывать и сохранять аллергическую реакцию. Сегодня среди наиболее важных и универсальных функций лимфатических узлов, независимо от их топографии, выделяют

гемопозитическую и иммунологическую, защитно-фильтрационную, обменную и резервную (депо) [255].

Лимфатические узлы относятся к кроветворным органам, так как в их лимфатической ткани, расположенной как в корковом, так и в мозговом веществе идет образование лимфоцитов. Образующиеся лимфоциты поступают в ток лимфы и затем через грудной и правый лимфатический протоки – в кровь. Зонами пролиферации В-лимфоцитов являются светлые центры узелков коркового вещества – центры бласттрансформации фолликулов, а Т-лимфоцитов – так называемая паракортикальная зона [144], или внутренняя часть коркового вещества, где часто видны фигуры митозов. Многие современные авторы [91, 224, 237, 248, 254] указывают на то, что постоянная продукция лимфоцитов – главная функция лимфатической ткани. Так, соединение лимфатических узлов с лимфатическими сосудами и барьерно-фильтрационная функция появляется поздно, т.е. является вторичной. Отсюда может быть сделано предположение о возможности недостаточного развития барьерно-фильтрационной функции у детей, что особенно важно, когда речь идет о роли регионарных лимфатических узлов в локализации местных воспалительных процессов определенной топографии.

Также важнейшей функцией лимфатических узлов является барьерная, которая впервые была сформулирована в середине XIX века, когда было высказано предположение о способности этих органов фильтровать протекающую через них лимфу от неживых и живых инородных частиц. В процессе дальнейшего изучения накоплено много фактов, показывающих, что лимфатические узлы играют роль не столько механического, сколько биологического фильтра, задерживающего поступление в лимфу и кровь инородных частиц, бактерий, токсинов, чужеродных белков и клеток. Фильтрующая способность лимфатических узлов связана с особенностями строения синусов, содержащих сеть ретикулярных волокон.

Следует также отметить резервуарную функцию лимфатических узлов, которые вместе с лимфатическими сосудами могут депонировать лимфу, участвовать в перераспределении жидкости между кровью и лимфой в норме и патологии. Лимфатические узлы принимают участи в обмене веществ – белков, жиров, витаминов и др. Отмечена также возможность ихвлияния на процессы свертывания крови путем образования прокоагулянтных и фибринолитических веществ [8, 39, 162].

Лимфатические узлы вырабатывают лейкоцитарные факторы, которые стимулируют размножение клеток не только лимфатической, но и других тканей организма [2, 19, 275]. Постоянный контакт с внешней средой с момента рождения и в течение всей жизни и выработка механизмов защиты должны рассматриваться как необходимые компоненты нормальной жизнедеятельности человека. Освобождая внутреннюю среду организма от избытка воды, белков, жиров, бактерий, продуктов распада клеток, постоянно пополняя запасы лимфоцитов и иммуноцитов, лимфатические узлы принимают активное участие в поддержании гомеостаза, в том числе и иммунного [205].

Развитие лимфатических узлов, начавшись внутриутробно, продолжается в постнатальном периоде А.Г. Шаргородский [187] показал, что основное формирование лимфатических узлов происходит в первые годы жизни и заканчивается к 8 – 10 годам. Рядом исследователей выявлены существенные различия в формировании лимфатических узлов различных региональных групп, а также показано, что процессы морфогенеза лимфоидной ткани включают не только пролиферацию и дифференцировку, но и активный распад клеток [144]. У новорожденных на первый план выступает накопление клеточной массы узла в связи со становлением функций организма. В первые два года существенно нарастает масса коркового вещества, увеличивается число лимфоидных фолликулов. Внутри узла проникают соединительно-тканые элементы капсулы, разделяющие узел. Тем самым значительно возрастает как общая поверхность узлов, так и суммарная поверхность их

коркового вещества. С возрастом в лимфатических узлах происходит прогрессивное нарастание количества плазматических клеток; почти целиком из них образуются мягкотные тяжи. Лимфоцитопоз достигают максимума в узлах детей в возрасте 8 – 16 лет [143]. Основные возрастные формообразовательные процессы в лимфатических узлах заканчиваются к 10 – 12 годам, хотя перестройка органов иммунной системы продолжается всю жизнь в соответствии с меняющимися условиями существования. Максимальное развитие фолликулов в лимфатических узлах у человека приходится на возраст от 2 до 9 лет или от 4 до 8 лет, и они продолжают образовываться до 16 лет [143, 187].

1.5. Значение иммунотерапии в комплексном лечении детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области

Роль иммунотерапии в комплексе лечебных мероприятий воспалительных заболеваний ЧЛЮ на современном этапе поистине велика, и проблемы, связанные с ней, продолжают оставаться в поле зрения исследователей [30, 61, 62, 68, 75, 85, 106, 165, 193].

За последние десятилетия знания в области иммунологии расширились. В настоящее время стало ясно, что главная задача иммунитета не столько защита от микробных агентов, сколько в уничтожении клеток, которые генетически отличаются от собственных, будь то клетка чужая или своего тела, но изменившаяся в генетическом отношении. По мнению Л.Я. Петрова [114], иммунитет представляет собой способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности, что соответствует "аксиоме Бернета", постулирующей, что центральным биологическим механизмом иммунитета является распознавание "свой" и "чужой". В понятие живых тел и веществ, несущих на себе признаки работы чужеродного генома, могут быть включены бактерии, вирусы, измененные аутоантигены, белки, простейшие, клетки, ткани.

В настоящее время также накопились факты, свидетельствующие о том, что система иммунитета по своей природе - это система регуляторная. Она функционально связана с нервной и эндокринной системами и обладает функциями, далеко выходящими за рамки традиционных представлений о защите. Защиту следует рассматривать как способ реализации основных регуляторных процессов предполагающих существование функциональных связей между системой иммунитета и другими физиологическими системами организма [2, 14].

Иммунная система организма человека работает как многокомпонентное единое целое. Все ее параметры связаны и находятся в едином колебательном ритме [30]. Актуальна также оптимизация оценки иммунного статуса при различных патологических состояниях, в том числе при гнойно-воспалительной одонтогенной инфекции, в частности при остром одонтогенном периостите [1, 2, 4, 11, 19, 36, 61].

И.Г. Завада и соавт. [61] считали, что в условиях воспалительного процесса ЧЛО способность к его локализации и извлечению, но в то же время и возможность генерализации зависят от иммунологической реактивности организма. Ослабление иммунологической реактивности приводит к генерализации воспаления и утяжелению клинических форм заболевания [62, 73, 75, 77].

По данным А. И. Воложина [36], в условиях одонтогенного воспаления неспецифическая и специфическая иммунологическая реактивность организма в значительной мере определяет тип течения воспалительного процесса в ЧЛО. Данные литературы [19, 58, 85, 90, 106, 110] однозначно указывают на то, что снижение иммунологической реактивности у лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛО часто является одним из важных патогенетических факторов в развитии воспалительного процесса и нередко развиваются различные осложнения, увеличиваются сроки лечения.

Л.Я. Петрова [114] определила иммунологическую реактивность как способность иммунной системы отвечать на внедрение различных агентов. Следовательно, реакция иммунитета на острое воспаление должна заключаться в адекватном реагировании всех его звеньев.

Формирующийся воспалительный процесс лимфатического узла не является чистым вариантом воспаления на иммунной основе. Это инфекционно-воспалительный процесс, инициируемый не только воздействием антигенов (аллергенов), но и воздействием бактериальных экзо- и эндотоксинов - веществ ферментативной природы, способных оказывать прямое повреждающее действие на клеточные и внеклеточные тканевые структуры [78,79].

Инфекционно-воспалительный процесс служит проявлением (результатом) взаимодействия двух начал: с одной стороны, макроорганизм с присущей ему способностью ответной реакции на воздействие этой микрофлоры и с другой - гноеродной микрофлоры, изучению которой в последнее время посвящено много работ [175, 193].

При тяжелых формах воспалительного процесса имеет место иммунологическая недостаточность, которая усугубляет течение местного патологического процесса. Проведение иммунотерапии в комплексе с другими лечебными мероприятиями является патогенетическим методом лечения, а разработка и внедрение в клиническую практику новых иммунокорректирующих препаратов носит актуальный характер [36, 38].

В последнее время встречаются больные с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, у которых, несмотря на комплексное лечение, добиться выздоровления в ранние сроки не представляется возможным, так как не удастся купировать воспалительный процесс. Многочисленными исследованиями установлено, что у таких больных нарушаются механизмы, отвечающие за антиинфекционную защиту, более того, само по себе введение антибиотиков способствует подавлению иммунной

реактивности организма [2, 73, 75]. В связи с этим считается целесообразным включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов направленного действия, повышающих специфическую и иммунологическую реактивность организма больного [60, 67].

Особое место в иммунной системе принадлежит нейтрофильным гранулоцитам (НГ). Это первая «аварийная» система иммунитета. От их полноценного функционирования зависит реализация более специализированного уровня защиты [13, 35, 94, 95, 97, 197, 198].

Показатели фагоцитоза - основной функции гранулоцитарного звена – при лимфаденитах ЧЛЮ являются наиболее объективным критерием оценки состояния защитных реакций организма [266]. Установлено изменение таких показателей фагоцитоза, как фагоцитарная активность лейкоцитов, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс при острых воспалительных процессах в челюстно-лицевой области. Нарастание тяжести воспалительного процесса приводит вначале к снижению, затем к истощению фагоцитарной реакции [98, 208, 209, 210].

Н.Н. Бажанов [162] утверждает, что возникновение и развитие инфекционно-воспалительного процесса происходит на фоне «прорыва иммунитета». Исходя из этого, обследование такого больного имеет целью выявление состояния иммунодефицита, определение уровня иммунологической реактивности, что влияет на выбор средств и методов их коррекции. Дифференцированный подход к выбору иммунных препаратов должен определяться состоянием уровня иммунного ответа.

К фармакологическим иммунокорригирующим препаратам синтетического происхождения относится декарис (левамизол) – производное имидазотиазола. Препарат назначают по 150 мг в сутки 3 последовательных дня в неделю. Курс лечения – 2–3 недели. Декарис повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, повышает число Т-хелперов и Т-супрессоров. В результате при усилении супрессии у больных может снизиться иммунный

ответ. Декарис не влияет на содержание В-лимфоцитов, но повышает фагоцитарную способность нейтрофилов [13, 270, 274].

Однако возлагаемые на декарис надежды не оправдались из-за возникновения побочных эффектов. Вследствие применения левамизола на протяжении недель и месяцев происходит накопление большой суммарной дозы препарата, который в этих случаях не может оставаться безвредным для организма. Это возможно в связи с тем, что он содержит мидазольное кольцо, которое может привести к поражению энзимов, контролирующих уровень циклических нуклеотидов. Кроме того, левамизол реагирует с белками, образуя гаптены, которые могут вызывать реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Вследствие этого, становится понятным происхождение осложнений, вызываемых при терапии левамизолом [219].

Частота нежелательных эффектов при приеме декариса ограничивает его выбор для иммунокоррекции, тем более что в настоящее время мы располагаем такими высокоэффективными препаратами без побочных явлений, как медиаторы иммунной системы. [102, 258]

Для коррекции иммунного ответа при острых воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области используется иммуномодулирующий препарат-Т-тактивин. Он нормализует количественные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует функции лимфокинов, восстанавливает активность Т-киллеров, опосредованно влияет на В-звено иммунитета, фагоцитоз, восстанавливая иммунологические параметры [4, 15, 37, 120].

Препараты тимуса в первую очередь воздействуют на Т-звено иммунитета, повышая функциональную активность и число Т-лимфоцитов и нормализуя баланс иммунорегуляторных клеток, а также повышают активность фагоцитарного процесса, поэтому назначение тимических препаратов показано при дефекте Т-звена иммунитета в сочетании с дефицитом фагоцитоза [27, 66, 104].

Другой препарат тимуса тималин, обладающий свойствами индуцирования синтеза тимозин активных веществ, стимулирует функцию Т- супрессоров. Наблюдения М.М. Соловьева и соавт. [125] показали отчетливое действие тималина на течение гнойно- воспалительных процессов, которое выражалось в более раннем прекращении гноетечения из ран у большинства больных и появлении грануляций и эпителизации. При этом все показатели иммунологической реактивности приближались к нормальному уровню, количество «активных» Т-лимфоцитов возросло в 3 раза, что свидетельствовало о выраженной стимуляции клеточного иммунитета.

Хорошим действием на иммунологическую реактивность организма обладает отечественный синтетический препарат тимоген. Тимоген- это синтетический пептид тимуса-глутамин-триптофана [239, 272, 273].

Примерами таких иммуномодуляторов нового поколения могут служить полиоксидоний, ликопид, диуцифон, кемантан, бромантан, тимоген, имунофан и другие, широко применяемые в качестве лечебных препаратов в клинической практике. Эти препараты стимулируют фагоцитарную систему с различной эффективностью Т- и В-системы иммунитета. Диуцифон характеризуется иммуномодулирующими свойствами и обладает антимикобактериальной активностью [47, 96, 225, 231]. Кемантан и бромантан–производные адамантанов- являются нейроиммуномодуляторами [17, 43, 44, 268]. Дипептид тимоген – синтетический аналог активного центра тималина [54], гексапептид имунофан – синтетический аналог биологически активного фрагмента тимопоэтина [65, 213, 247].

Известно, что процесс воспаления начинается с колонизации бактериями слизистой оболочки полости рта. Бактериальные протеазы инактивируют секреторный IgA. Дальнейшее распространение инфекции происходит в случае подавления фагоцитоза и специфических механизмов пенетрации эпителия слизистой оболочки полости рта. Рецидив заболевания является в основном результатом развившегося на иммунный ответ воспаления и продолжительной

колонизации патогенными бактериями. Кроме того, слизистая оболочка ротоглотки, носоглотки, полости носа и синусов образует резервуар для роста бактерий. Вследствие особенностей анатомического строения, многочисленных точек соединения между ее структурами, слизистая оболочка верхних дыхательных путей особенно подходит для местного лечения [26, 234, 267].

Известно, что оптимальным механизмом, запускающим приток лейкоцитов к месту инфекции, являются липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки бактерий [236, 243].

Российскими учеными в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А.Овчинникова был создан новый высокоэффективный лекарственный препарат - иммуномодулятор ликолипид. Решением Фармакологического государственного комитета РФ он рекомендован к медицинскому применению как у взрослых (1994г.), так и у детей (1998 г.). Этот препарат в 1996 г. получил премию правительства России.

Ликолипид по своей структуре представляет собой синтетический аналог основного фрагмента ЛПС клеточной стенки всех известных бактерий (мурамилпептида), сочетающий отсутствие токсичности с иммуномодулирующей активностью. Он рекомендован к применению при целом ряде заболеваний: при хронических неспецифических заболеваниях легких, для профилактики гнойно-септических послеоперационных осложнений, в составе комплексной терапии туберкулеза, при папилломе шейки матки, псориазе, лейкопении, при хронических вирусных инфекциях, при герпесвирусных поражениях [11, 12, 86, 250, 256].

Иммуноактивный пептид был выделен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из природного пептида тимуса тималина. Он оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма, стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения, а также улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Препарат усиливает процессы

дифференцировки лимфоидных клеток и нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями [124, 220, 222, 229].

При иммунизации экспериментальных животных для усиления иммунного ответа применяется полный адъювант Фрейнда. Активным компонентом, ответственным за стимуляцию иммунитета, является мурамилпептид, гликопептид клеточной стенки бактерий. Им оказался N-ацетилмурамил- L-аланин-D-изоглютамин (мурамилдипептид). Позже был выделен другой активный компонент-M-ацетилглюкозаминил-N- ацетилмурамил-L-аланин- D-изоглютамин (ГМДП), лекарственной формой которого является ликолипид. Он оказывает воздействие практически на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), что связано с наличием у него специфических внутриклеточных рецепторов [124, 179, 232, 238].

Ликолипид стимулирует клетки фагоцитарной системы. Это проявляется в усилении экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах, поглощении фагоцитами микроорганизмов, повышении ферментативной активности, продукции активных форм кислорода и микробицидной активности фагоцитов [54, 65, 115, 116, 147, 234].

Основной мишенью дисахаридсодержащих мурамилпептидов, ГМДП являются макрофаги, которые влияют как на неспецифические защитные реакции к инфекциям (повышение фагоцитоза), так и на специфическое звено иммунитета [11, 176, 177].

По мнению Т.М. Андропова и соавт. [12], ликолипид способен стимулировать синтез антагонистов воспалительных цитокинов, что делает его перспективным для применения при аутоиммунной патологии [71, 72, 98, 218, 265].

Результаты проведенного исследования позволяют считать, что включение иммуномодулятора ликолипида благоприятно влияет на иммунный статус больных, процессы свободнорадикального окисления липидов.

Использование его в комплексной терапии рецидива дуоденальной язвы позволяет в более короткие сроки добиться заживления язвенного дефекта [102, 227, 242, 245]

В работе Т.Л. Щельцыной и А.А. Бутакова [189] отмечено применение ликопида для профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений, а также гнойно- септических процессов у хирургических больных. В частности, применение ликопида приводит к повышению лейкопоза, количества Т-хелперов, НК- клеток, количества НГ и функциональной активности НГ. Также проявляется иммунопротективное действие ликопида, заключающееся в предотвращении «срыва» противoinфекционного иммунитета на фоне послеоперационной иммунодепрессии [87, 100, 135, 178, 233].

Подводя итоги вышесказанному, следует отметить эффективность ликопида в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Исследований, посвященных применению этого иммуномодулятора в лечении лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, мы не встретили.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Работа выполнялась в течение 1997-2004 года на кафедре стоматологии детского возраста БГМУ (зав. кафедрой, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор Чуйкин С.В.), на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Республиканской детской клинической больницы и в Центральном паталогоанатомическом отделении (ЦПАО) г.Уфы, в Республиканском бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Всего нами было проведено 979 наблюдений детей, больных лимфаденитами ЧЛО. Проведено ретроспективное изучение 799 историй болезней детей с лимфаденитами ЧЛО, находившихся на стационарном лечении в отделении ЧЛХ РДКБ. Из них проведено обследование и лечение 110 детей с лимфаденитами ЧЛО разных возрастных групп. Контрольная группа состояла из 55 здоровых детей. Для гистологического исследования проводили забор секционного материала лимфатических узлов ЧЛО у 10 трупов детей и 5 трупов взрослых, находившихся в ЦПАО РБ СМЭ. Иммунологические исследования проведены в иммунологическом отделении РДКБ.

Распределение больных по полу и возрасту в соотношении 1:1. Диагноз лимфаденита челюстно-лицевой области ставился на основании комплекса клинических данных, учитывающих характер течения заболевания, особенностей анамнеза, характера очага воспаления и данных лабораторных показателей.

Клиническое обследование больных включало изучение жалоб, анамнеза заболевания, выявления общих и местных симптомов заболевания. Для уточнения факторов, способствующих возникновению вторичной иммунной недостаточности, проводился сбор анамнеза и его анализ.

У 110 больных с лимфаденитами челюстно-лицевой области при использовании комплекса иммунодиагностических методов была проведена

оценка общего иммунного статуса, изучена структура вторичных иммунодефицитных состояний.

Все больные были подразделены на 3 возрастных периода: 1-й – от 4 до 7 лет; 2-й– от 8 до 11 лет; 3-й– от 12 до 15 лет.

По характеру проявления основных клинко-иммунологических нарушений все больные с лимфаденитами челюстно-лицевой области были распределены на 3 группы. Каждой группе детей лимфаденит ЧЛО имел разное клиническое течение. Первая группа являлась группой сравнения.

В первую группу вошли 55 условно здоровых детей в возрасте от 4 до 15 лет, 27 мальчиков и 28 девочек им проводилось иммунологическое обследование.

Во второй группе было 55 детей в возрасте от 4 до 15 лет, 21 мальчик и 34 девочки, им проводилось традиционное лечение.

В третьей группе было 55 детей в возрасте от 4 до 15 лет, 29 мальчиков и 26 девочек им проводилась иммунотерапия на фоне традиционного лечения.

В первой группе показатели контроля общего иммунитета изучены у 55 практически здоровых детей обоего пола в возрасте от 4 до 15 лет. Во второй группе лечение лимфаденита ЧЛО проводилось по традиционному методу, в третьей группе лечение лимфаденита ЧЛО осуществлялось с использованием иммунотерапии на фоне традиционного лечения. Вторая и третья группы были идентичны по исходным клинко-иммунологическим характеристикам. Во второй и третьей группах больных клинко-иммунологическое исследование проводилось дважды: до начала лечения и спустя 10 дней после начала лечения.

Современные принципы лечения больных с лимфаденитами челюстно-лицевой области основаны на комплексном использовании хирургического и консервативного лечения, направленные на создание условий к свободному оттоку гнойного экссудата из раны, на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекции, ликвидацию проявлений воспалительной реакции и стимуляцию репаративного процесса.

Традиционное лечение больных состояло из предоперационной подготовки, хирургического вмешательства на первичном гнойном очаге, явившемся источником инфекции. Методика операции: под масочным наркозом производился разрез кожи в подчелюстной области, отступя на 1 см от края тела нижней челюсти длиной 1-1,5 см. Москитом тупо пройдены ткани до абсцесса. Производились вскрытие, кюретаж полости абсцесса с последующей обработкой полости 3% раствором перекиси водорода и водным раствором хлоргексидина и дренирование операционной раны перчаточной резиной и наложением асептической повязки.

Всем больным проводилась антибактериальная терапия. Назначался антибиотик широкого спектра действия (Оксамп) в дозировке от 50 до 100 мг/кг веса. Также проводилась десенсибилизирующая терапия (димедрол) в дозировке 0,1 мл/год жизни.

Клиническое наблюдение за общим состоянием больных и местными проявлениями очагов воспаления включало оценку выраженности интоксикации, болевого синдрома, признаков воспаления в очаге поражения, продолжительности температурной реакции организма, длительности экссудации из операционных ран, сроков лечения. Всем больным проводился общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование сыворотки крови.

2.2. Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов

Для решения задач гистологического исследования нами произведен забор секционного материала у трупов 10 детей и 5 взрослых, умерших от различных причин, не связанных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (декомпенсация врожденных пороков развития, автодорожная травма), и поступивших на аутопсию в Централизованное патологоанатомическое отделение (ЦПАО) г.Уфы и Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы (РБ СМЭ) Министерства здравоохранения

Республики Башкортостан. Для оценки возрастных особенностей строения лимфатических узлов поднижнечелюстной области материал был подразделен на 3 группы: 1-я группа младшая 5 детей в возрасте от 4 до 7 лет; 2-я – старшая 5 детей, от 8 до 15 лет; 3-я группа взрослая 5 человек от 25 до 35 лет. Сравнительного изучения отличительных анатомо-физиологических особенностей поднижнечелюстных лимфатических узлов, и лимфатических узлов другой анатомической локализации нами не проводилось, а учитывались данные авторитетных научных литературных источников [246].

Макроскопические признаки оценивались визуально невооруженным глазом и пальпаторно сразу же по выделению лимфатического узла из окружающих тканей. Микроскопическое исследование проводилось на микропрепаратах парафиновых срезов, полученных из фиксированных в 10% растворе формалина тканей с использованием стандартной гистологической техники изготовления и окрашенных гематоксилином и эозином. Описание проводилось при 100-, 200- и 400-кратном увеличении микроскопа.

2.3. Методы иммунологического исследования

Во время лечения больного, начиная с обращения в поликлинику при РДКБ, проводился иммунологический контроль-мониторинг: кровь для иммунологического исследования брали из локтевой вены в одно и то же время с 9 до 11 часов в количестве 10 мл. Затем, спустя 10 дней, аналогично брали кровь у больного из локтевой вены в одно и то же время с 9 до 10 часов в количестве 10 мл, так как курс лечения ликопидом проводился в течение 10 дней. В группе здоровых детей иммунологические обследования проводили однократно.

Иммунограмма включала исследования клеточного иммунитета методом розеткообразования (Е-РОК). Исследование гуморального иммунитета проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчинни (1965), в ходе которой определялись иммуноглобулины основных классов: А,

М, G. Система нейтрофильных гранулоцитов исследовалась в реакциях бактериального фагоцитоза с определением степени его завершенности (И.В.Нестерова, 1988). В качестве тест-объектов использовали лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты периферической крови.

Определение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов проводилось методом Е-розеткообразования. Одним из условий моделирования иммунных реакций является использование однородных популяций клеток, в связи с чем иммунологическому исследованию предшествовало выделение лимфоцитов с помощью градиента фиколл-верографина (плотность 1,077 г/мл). Сущность метода заключалась в наслоении на 1,5 мл градиента плотности 2,0 мл крови с последующим осаждением лимфоцитов при температуре не выше +4°C в течение 1,5 часа; после этого плазма и лимфоцитарная взвесь вновь наслаивались на 1,5 мл градиента плотности 2,0 мл крови и центрифугировались 25 минут при 1500 об/мин. После центрифугирования плазма отбиралась для определения иммуноглобулинов, а лимфоцитарное кольцо помещалось в пробирку, содержащую 5,0 мл среды Хенкса.

Определение Е-розеткообразующих клеток проводили классическим методом, путем смешивания клеточной суспензии с эритроцитами барана. Подсчет розеток (лимфоцитов, присоединивших 3 и более эритроцита) проводился в препарате, приготовленном методом "раздавленная капля" с использованием обычного светового микроскопа.

Определение иммуноглобулинов методом Манчинни (1965)

Для исследования использовались стандартные моноспецифические сыворотки против иммуноглобулинов человека А, М, G и контроль.

Методика исследования: в лунки чашек Петри, содержащих 1,25% агар и антисыворотки IgA, IgM, IgG, вносили сыворотку больных и контроль, чашки А, G помещали в эксикатор на 24 часа, чашку, содержащую антисыворотку Ig M - на 48 часов. В результате взаимодействия испытываемой сыворотки (антигена) с соответствующими антителами иммунной сыворотки

образовывались кольца преципитации, размер которых зависел от содержания в изучаемых образцах иммуноглобулинов того или иного класса. По истечении времени измеряли диаметр колец преципитации и определяли концентрацию Ig.

Оценка бактериального фагоцитоза

Постановка реакции фагоцитоза

Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови в комплексе тестов 1-го уровня оценивали по их способности поглощать инертные частицы меламинаформальдегидных частиц латекса размером 1,5-2мкл производства ВНИИ биологического приборостроения (Москва).

Латекс указанных размеров троекратно отмывали в изотоническом растворе хлорида натрия и ресуспендировали в среде 199. Подсчет частиц латекса производили в камере Горяева; он должен составлять 50-75тыс\мкл.

В лунку круглодонного планшета на 96 лунок вносили по 50 мкл клеточной суспензии и по 50 мкл клеточной взвеси частиц латекса, затем планшет термостатируется в течение 30 минут при 37 °С.

Для подсчета фагоцитирующих нейтрофилов проводилось окрашивание мазков по Романовскому, с использованием азур-эозина.

Фагоцитирующим считали нейтрофил, поглотивший одну и более частиц латекса.

Для числовой характеристики фагоцитоза использовали следующие показатели:

- активность фагоцитоза-ФАГ - процент фагоцитирующих клеток по отношению к общему числу нейтрофильных лейкоцитов;
- фагоцитарный индекс – среднее число частиц латекса, поглощенных одним нейтрофилом.

Оценка способности нейтрофильных гранулоцитов восстанавливать нитросиний тетразолий в спонтанном и стимулированном НСТ – тесте

(по И. В. Нестерову, 1980)

В последнее время в качестве интегрального теста для оценки потенциальной микробицидной активности фагоцитов периферической крови используется проба с восстановлением нитросинего тетразолия (В.Н. Park, 1974).

Принцип метода состоит в том, что, сталкиваясь с активированным нейтрофилом, нитросиний тетразолий (НСТ) восстанавливается в диформазан, который в виде нерастворимых гранул откладывается внутри или на поверхности клеток.

Методика: брали 1 каплю крови и наносили на предметное стекло, добавляли 1 каплю (10 мкл) гепарина в разведении: 2 единицы гепарина на 0,1 мл физиологического раствора. Затем добавляли 10 мкл 0,1% водного раствора НСТ и 10 мкл физиологического раствора NaCl. При проведении NBT-теста со стимуляцией лабораторным штаммом *Staphylococcus aureus* (штамм №209) на физиологическом растворе в концентрации 1:100 вместо физиологического раствора добавляли 10 мкл микробной взвеси, через 2 минуты добавляли НСТ. Мазок размешивали и помещали в термостат на 15 минут при 37°C. Затем удаляли излишек крови при наклоне предметного стека под углом 45°, фиксировали метанолом в течение 1 минуты и промывали дистиллированной водой. Ядра клеток докрашивали 0,5% нейтральным красным на забуференном физиологическом растворе в течение 1 минуты, затем промывали, сушили, микроскопировали.

Результаты реакции оценивали подсчетом формазанположительных НГ, исходя из принципа Kaplow (1955), основанного на оценке интенсивности реакции по количеству окрашенного вещества в цитоплазме с 0 по 4-ю степень. После подсчета 100 НГ выводили средний показатель, равный сумме количества клеток всех степеней, деленной на 100. Подсчитывали процент формазанположительных (%ФПК) НГ-гранул красителя, в которых они занимали не менее 1/4 цитоплазмы. Динамика и резервные возможности НГ определяли

коэффициентом мобилизации (КМ), равным отношению %ФПК НГ в стимулированном НСТ-тесте к %ФПК в спонтанном НСТ-тесте.

Комплементарная активность сыворотки крови изучалась по методу Sambale (1963). Выбор метода 50% гемолиза обусловлен наибольшей точностью учета количества комплемента в зоне частичного лизиса эритроцитов. Титр комплемента приводится в гемолитических единицах .

Количество циркулирующих иммунных комплексов определялось при помощи метода, основанного на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 4% полиэтилен-гликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата.

Перечисленный комплекс иммунологических методов позволяет идентифицировать различные стадии развития и части многокомпонентной системы иммунитета, их применение позволяет верифицировать диагноз, раскрывая его этиопатогенетические механизмы.

2.3.1. Матричный метод комплексной оценки иммунного статуса

Матричный метод математического анализа

Матричный метод достаточно доступен, он позволяет анализировать:

- многие показатели;
- иммунную совокупность взаимосвязанных и зависимых друг от друга компонентов и эффекторных звеньев;
- иммунное состояние как группы пациентов, так и отдельного индивида.

Указанное с учетом необходимости оценки важно для конкретного диагностического или терапевтического подходов.

Методика исследования. Для расчета на основе матричного метода использовали средние значения, ошибку среднего, стандартное отклонение. Отдельные показатели иммунитета (абсолютное число, процентное содержание, МЕ и т.д.), представленные разными цифровыми данными,

имеют различный удельный вес и несравнимы между собой. Для устранения недостатка все показатели каждого обследованного были “пронормированы”

по формуле: $N_p = \frac{(\chi_p - \bar{\chi}_p)}{S_d}$, где

N_p – нормированное значение, χ_p – индивидуальное значение - средняя арифметическая; \bar{S}_d - стандартное отклонение.

При применении биоконстант используется нормированный доверительный интервал при уровне значимости 99,99%, который

вычисляется по формуле: $k = \frac{\bar{S}_x \times t}{\bar{S}_d}$, где

k – нормированный доверительный интервал; \bar{S}_x - средняя ошибка среднего арифметического; \bar{S}_d - стандартное отклонение; $t = 3,29$. Этот доверительный интервал мы рассчитывали для каждой выборки отдельно. Иммуная защита реализуется тремя эффекторными звеньями:

- фагоцитарной системой - в данном случае это количество лейкоцитов (Leuk); процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАГ%); состояние и резерв микробацидной функции фагоцитов, определенные с помощью НСТ- и НСТ_{ст}- тестов соответственно;

- клеточным звеном – процентное содержание лимфоцитов в лейкоформуле общего анализа периферической крови, общее процентное содержание Т-лимфоцитов (Т%), содержание Т-хелперов (Т_х) и Т-супрессоров (Т_с), индекс иммунорегуляции (Т_х/Т_с);

- гуморальным звеном –IgA, IgG, IgM, IgE, процентное содержание В-лимфоцитов (В%).

2 показателя – содержание циркулирующих иммунных комплексов и комплемента (ЦИК и СН₅₀) – были сведены в группу показателей, характеризующих активность иммунной системы. Для каждого звена был рассчитан индекс М1, представляющий собой среднюю арифметическую

нормированных значений для каждого параметра данного звена: М1Ф – индекс фагоцитарной системы, М1К – индекс клеточного звена, М1Г – индекс гуморального звена иммунной системы, М1_{акт.} – индекс активности иммунной системы, а также индекс М2 – средняя арифметическая всех нормированных значений – дающий целостную характеристику иммунного статуса группы.

Результаты учитывали по С. Златеву и И. Димитрову: если индекс М1 входил в нормированный доверительный интервал, то он считался нормальным; если индекс был выше доверительного интервала, то он считался измененным.

2.3.2. Метод многомерного корреляционного анализа

Нами проведены анализ иммунного статуса больных лимфаденитом ЧЛЮ различных возрастных групп, оценка эффективности лечения этих больных традиционным методом и с использованием иммуномодулирующих препаратов путем изучения динамики корреляционных связей между иммунологическими показателями (отличие от нормы и изменение в результате проводимой терапии).

Методика исследования. Для оценки системы иммунитета изучали показатели, полученные при использовании общепринятых методик; из вычисленных коэффициентов парной корреляции учитывались лишь те значения, которые были не менее 0,4. Диапазон этих значений был разделен на 3 группы: с малым (0,4 – 0,59), средним (0,6 – 0,79) и высоким (0,8 – 1) значениями коэффициентов парной корреляции. Полученные результаты, отображенные для соответствующих клинических групп диаграммами, демонстрировали различия и сходства между так называемыми корреляционными портретами этих групп.

2.3.3. Метод дискретно-динамического анализа

Группой отечественных исследователей совместно с академиком АН РФ Р.В.Петровым было выдвинуто положение, согласно которому иммунная система всегда работает во взаимосвязи всех своих составляющих, поэтому изменение одного компонента приводит к изменению других компонентов или их соотношений. Это положение было обосновано путем применения регрессивного анализа, с помощью которого была изучена взаимосвязь разных параметров Т-, В-клеточной системы иммунитета у здоровых доноров и пациентов с лимфаденитом ЧЛЮ. В результате было выявлено наличие четких взаимосвязей между большей частью исследованных параметров. В настоящей работе мы попытались описать иммунный статус как единое целое у детей с лимфаденитом ЧЛЮ в сравнении с нормой и у больных различных возрастных групп, а также характер его изменений под влиянием тривиальной и дополненной иммунотерапией. Такое описание состояния иммунной системы дано при помощи взаимосвязей, определенным способом, позволяющим кардинально упростить регрессионный анализ и названным указанными ранее авторами дискретным анализом. В тех случаях, когда средние показатели параметров не имели достоверных различий в исследованных группах или даже не наблюдалось существенных различий между крайними значениями вариаций параметров, результаты исследования взаимоотношений между отдельными параметрами с помощью методов дискретного анализа показали, что между группами имеются существенные различия по взаимосвязи между параметрами. На основании выявления наиболее четких регрессивных зависимостей между параметрами, стандартизированными методом матричного математического анализа, и их нарушений в условиях патологии был составлен общий профиль нормы (группа контроля) его нарушения в условиях лимфаденита ЧЛЮ и изменения после проведенного тривиального лечения и лечения с иммунотерапией с использованием ликопида.

2.4. Методы статистической обработки материала

Математическая обработка полученных результатов производилась с помощью стандартных программ на ЭВМ PC/P-133 в операционной среде Windows® 95 с пакетом приложений Microsoft® Office 97 (Word, Excel) операционной среде MS DOS (Лексикон); все программные продукты последних версий.

2.4.1. Определяемые величины:

1. Средняя арифметическая аргументов ($M, \bar{\chi}$).
2. Стандартное отклонение.
3. Коэффициент корреляции между интервалами значений 1 и 2.

Коэффициент корреляции использовали для определения наличия взаимосвязи между двумя свойствами. Коэффициенты корреляции рассчитывали на формуле:

$$\rho_{xy} = \frac{\text{cov}(xy)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}, \text{ где: } -1 \leq \rho_{xy} \leq 1 \text{ и } \text{cov}(xy) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu_x) \cdot (y_i - \mu_y).$$

4. Достоверность различия сравниваемых величин при независимых друг от друга наблюдениях.

Вероятность достоверности различия сравниваемых величин (p) оценивали с помощью таблиц Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами значения $p \leq 0,05$, так как при этом вероятность различия составляет 95%, соответственно при $p < 0,01$ – эта вероятность составляет 99%.

Весь материал был подвергнут адекватной статистической обработке. При обработке наших данных были рассчитаны средние величины (M), их средние квадратичные отклонения ($\pm \delta$) и средние ошибки ($\pm m$). Кроме того, определялись коэффициенты вариации, сигнальные зоны показателей, достоверность различия между показателями. Для разграничения понятий «здоровье» и «болезнь» в медицине широко применяется понятие «нормальная величина», то есть понятие «здоровье». Отклонение от нормальных границ рассматривается как «болезнь» [221].

Для правильной оценки полученных величин в патологии необходимо знать пределы вариабельности этих показателей у здоровых людей, т.е. определить границы нормы.

В современной биометрии для обозначения границ нормы принято использовать доверительный интервал математического ожидания генеральной совокупности исследуемого признака, поскольку норма -это серия отклонений от среднестатистической величины в известном диапазоне. Известно, что с вероятностью 87% математическое ожидание содержится в интервале $M \pm 1,5\delta$, т.е., полуторасигмальная зона включает в себя 87% наблюдений, распределение которых подчиняется нормальному закону.

Сравнивая иммунологические показатели течения лимфаденита челюстно-лицевой области, величины, выходящие за пределы границ полуторасигмальных зон ($M \pm m$), мы рассматривали как отклоняющиеся от нормальных.

Для выяснения достоверности полученных результатов, объективной оценки количественных изменений, получения наиболее полной информации о характере изменений в изучаемых системах полученные результаты подвергали математической обработке с применением электронно-вычислительной техники.

Для комплексного анализа результатов исследований использовали факторный анализ, основанный на принципе главных компонент. Для выявления наиболее значимых показателей использовали множественный регрессионный анализ.

Факторный анализ выполнялся в три этапа:

1. Выбор признаков и составление матриц данных;
2. Вычисление матриц факторных нагрузок и факторных весов
3. Клинико- биологическая интерпретация выделенных факторов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Ретроспективный анализ особенностей этиологии, клинического течения, нозологических форм, локализации у детей различных возрастных периодов с лимфаденитами челюстно-лицевой области, проживающих в городе с нефтехимической промышленностью

Проанализировано 799 историй болезни больных детей, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ с 1997 по 2004г. Лимфаденит челюстно-лицевой области был диагностирован у 17,5% обследованных детей, обратившихся с воспалительными заболеваниями в отделение челюстно-лицевой хирургии РДКБ.

Этиологическим фактором развития лимфаденитов челюстно-лицевой области в ряде случаев была одонтогенная инфекция: острый периодонтит, обострение хронического периодонтита, нагноение одонтогенной корневой кисты, затрудненное прорезывание зубов, альвеолит. Также, острый лимфаденит осложняет течение острого гнойного периостита челюсти, одонтогенного остеомиелита челюсти, околочелюстных абсцессов и флегмон, одонтогенного верхнечелюстного синусита.

Лимфадениты челюстно-лицевой области развивались вследствие распространения инфекции при стоматите, повреждения слизистой оболочки полости рта, а также при заболеваниях ЛОР-органов, осложнениях ОРЗ, гриппе. Чаще всего были выявлены лимфадениты неодонтогенной этиологии – 85,4%, реже 14,6% имели этиологию одонтогенной этиологии (рис. 2).

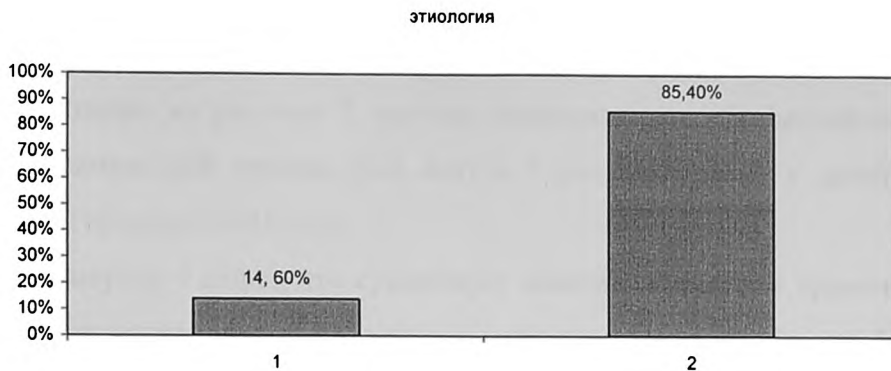


Рис. 2. Частота встречаемых одонтогенных (1) и неодонтогенных (2) лимфаденитов ЧЛО у детей, проживающих в городе с НХП

У детей воспаления различных стадий протекают активнее, чем у взрослых, поэтому серозный лимфаденит быстро переходит в гнойную стадию развития воспалительного процесса. Этим обусловлен высокий процент гнойных лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей, обратившихся в стационар. Чаще воспалительный процесс в лимфатических узлах возникает у детей в возрасте до 12 лет (рис. 3).

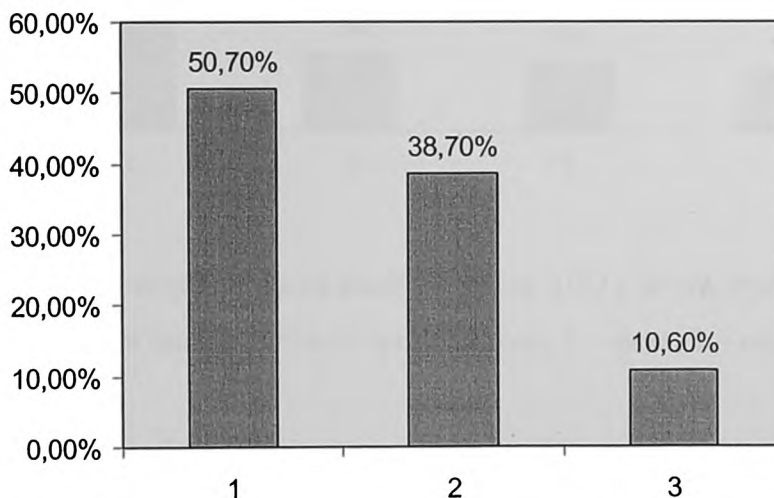


Рис. 3. Частот встречаемости лимфаденитов у детей в зависимости от возраста: 1 – дети от 3 до 6 лет; 2 – дети от 7 до 12 лет; 3 – дети от 13 до 15 лет.

Наибольшая заболеваемость лимфаденитом наблюдается среди детей, особенно в возрасте до 7 лет.

Как видно из рисунка 3, частота возникновения лимфаденитов у детей младшей возрастной группы (3-6 лет) в 5 раз выше, чем у детей старшей возрастной группы (13-15 лет).

На рисунке 4 видно, что существует зависимость между временем года и частотой встречаемости лимфаденитов челюстно-лицевой области. По нашим данным, наибольший процент развития лимфаденитов приходится на сезон «зима-весна» (60%). Это связано с тем, что в это время года провоцирующих факторов возникновения воспалительных процессов челюстно-лицевой области значительно больше: грипп, ОРЗ, ОРВИ, отиты, обострение хронических соматических заболеваний, переохлаждение, гиповитаминоз.

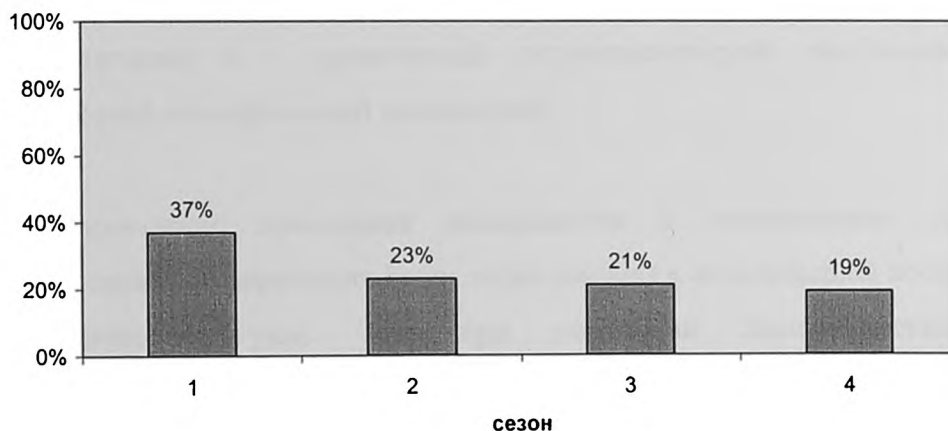


Рис. 4. Частота встречаемости лимфаденитов ЧЛО у детей, проживающих в городе с НХП, в зависимости от времени года: 1 – зима; 2 – весна; 3 – лето; 4 – осень.

Обычно у наблюдаемых нами детей воспалялся один лимфатический узел, реже отмечалось вовлечение в воспалительный процесс двух и более узлов челюстно-лицевой области. Острый серозный лимфаденит выявлен у 39% детей, гнойный – у 43,4%, абсцедирующий – у 3,5%, аденофлегмона – у 9,8%, гиперпластический – у 3,8%, специфический – у 0,5% (рис. 5).

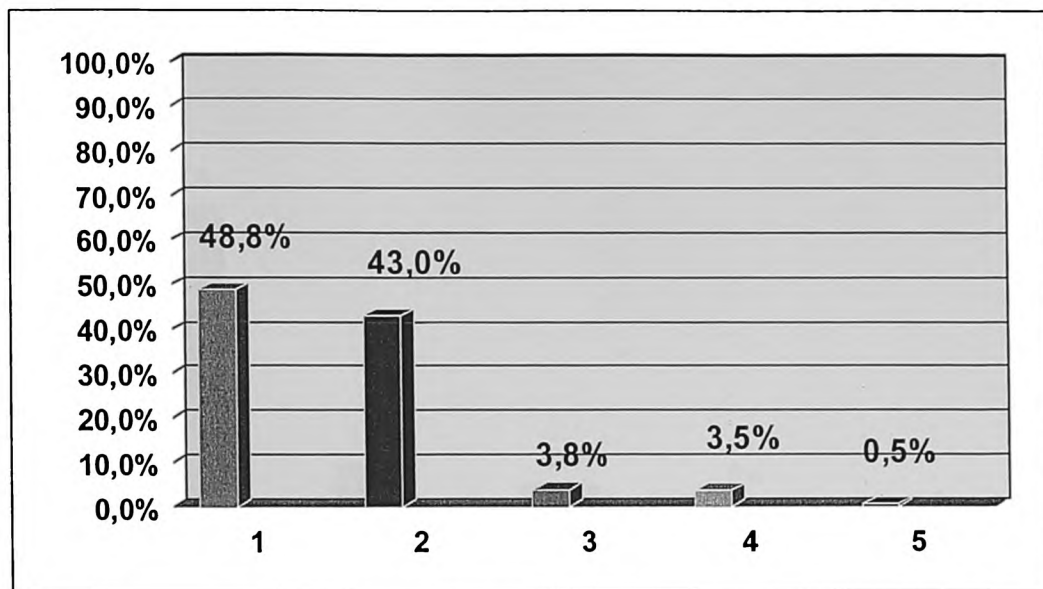


Рис. 5. Частота встречаемости различных видов лимфаденитов ЧЛЮ у детей: 1 – острый гнойный лимфаденит; 2 – острый серозный лимфаденит; 3 – аденофлегмона; 4 – хронический гиперпластический лимфаденит; 5 – хронический специфический лимфаденит.

Клинические проявления лимфаденита и возникающие при этом функциональные нарушения были тесно связаны с локализацией воспаленного лимфатического узла. Так, при поражении лимфатических узлов поднижнечелюстной области довольно часто из-за появления болей были затруднены глотание и жевание. При локализации лимфаденита в зачелюстной области и задней группе поднижнечелюстных лимфатических узлов возникали боли при широком открывании рта.

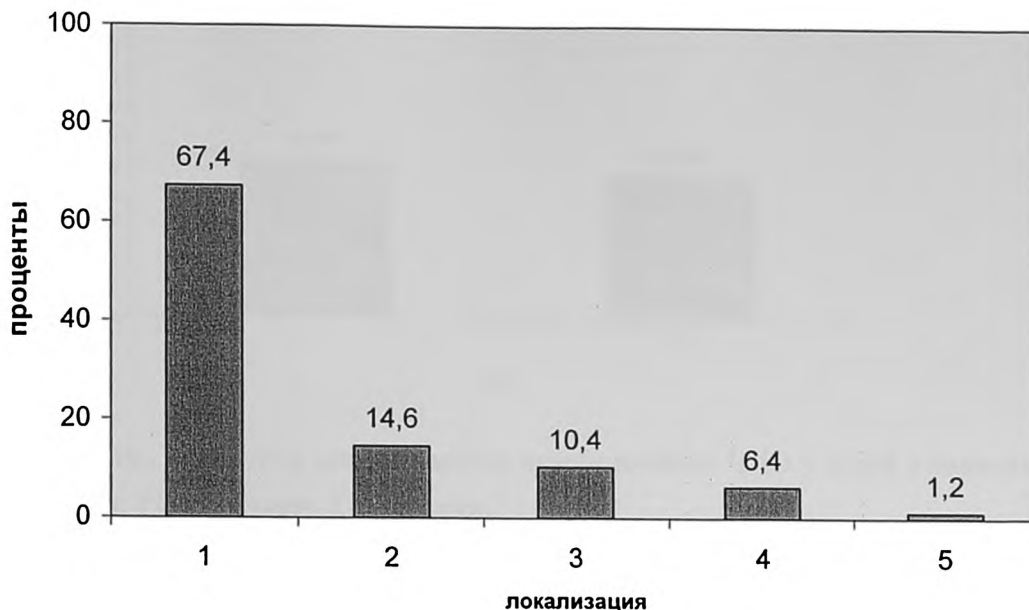


Рис. 6. Частота встречаемости лимфаденитов ЧЛО у детей, проживающих в городе с НХП, в зависимости от локализации: 1 - поднижнечелюстные лимфатические узлы; 2 - околоушные лимфатические узлы; 3 - подбородочные лимфатические узлы; 4 - шейные лимфатические узлы; 5 - щечные лимфатические узлы.

Чаще всего поражались поднижнечелюстные лимфатические узлы –67,4%, реже – 14,6% околоушные лимфатические узлы, 10,4% - подбородочные лимфатические узлы, 6,4% - шейные лимфатические узлы и 1,2% - щечные лимфатические узлы (рис. 6).

Частое поражение лимфатических узлов поднижнечелюстной области объясняется тем, что они являются мощным регионарным коллектором, в который стекает лимфа из обширного отдела челюстно-лицевой области.

Среди обратившихся больных в период с 1997 по 2004г. 52,4% составил мальчики, 47,6% - девочки. Значимых различий в половой принадлежности пациентов с лимфаденитами ЧЛО мы не выявили (рис. 7).

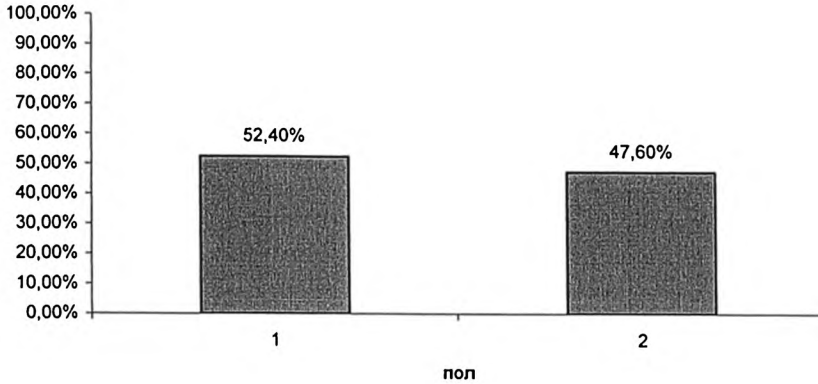


Рис. 7. Частота встречаемости лимфаденитов ЧЛО у детей в зависимости от пола: 1 – мальчики; 2 – девочки.

При поступлении больных жалобы, как правило, сводились к наличию болезненной припухлости в одной из анатомических областей, где располагались увеличенные лимфатические узлы. Являясь вторичным процессом, острое гнойное воспаление регионарного лимфатического узла развивалось на 7-14-е сутки после начала основного заболевания.

Позднее обращение больных в стационар и высокий процент гнойных лимфаденитов челюстно-лицевой области (43,4%) привели к тому, что требовалось хирургическое вмешательство. В среднем 59,5% больных получили хирургическое лечение (рис. 8).

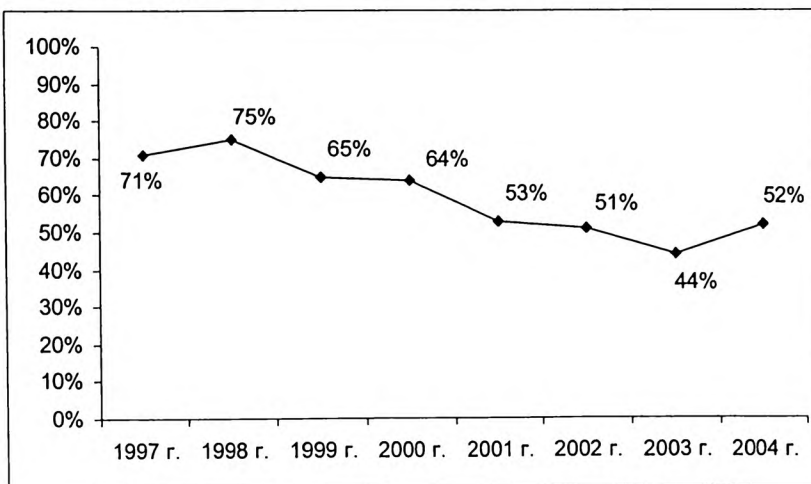


Рис. 8. Частота проведения хирургического вмешательства при гнойных лимфаденитах ЧЛО у детей

В г.Уфе предприятия нефтехимической промышленности сконцентрированы в северной части города. Как видно из рисунка 9 72% обратившихся больных в стационар являлись жителями северной части г.Уфы (промышленная зона города), а 28% проживали в южной экологически чистой части города.

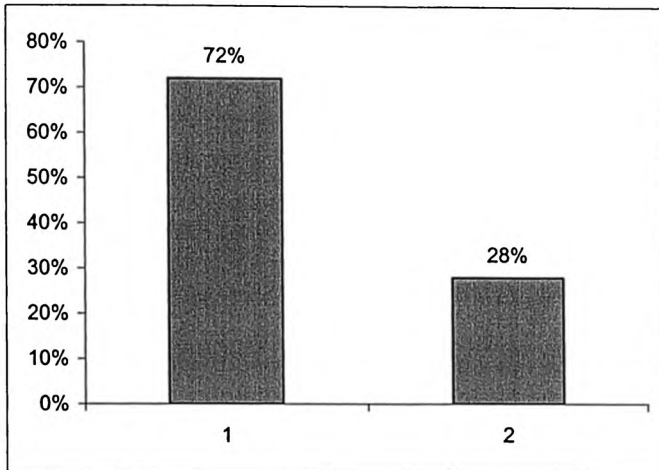


Рис. 9. Частота встречаемости лимфаденитами ЧЛО у детей в зависимости от района проживания: 1- дети, проживающие в промышленном районе; 2 – дети, проживающие в экологически чистом районе.

Как видно из рисунка 9, количество больных, проживающих в промышленной зоне г. Уфы (72%), значительно превышает число пациентов из экологически чистого района г. Уфы (28%). Г. Уфа является крупным промышленным центром (нефтеперерабатывающая, нефтехимическая промышленность и т.д.), с неблагоприятной экологической обстановкой. Количество детей, проживающих в этих районах, одинаковое.

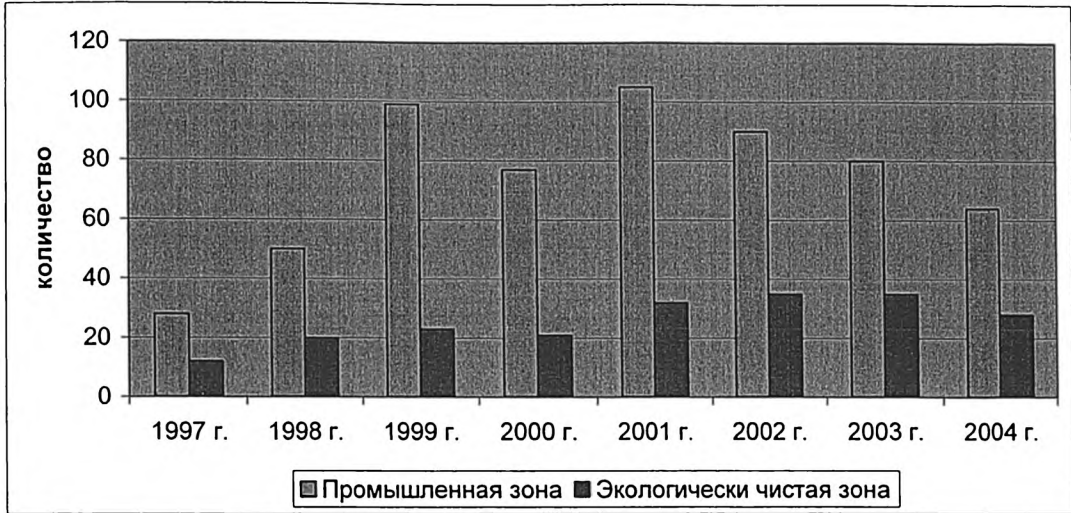


Рис. 10. Частота госпитализации в отделение ЧЛХ РДКБ детей с лимфаденитами ЧЛЮ из промышленной и экологически чистой зон г. Уфы

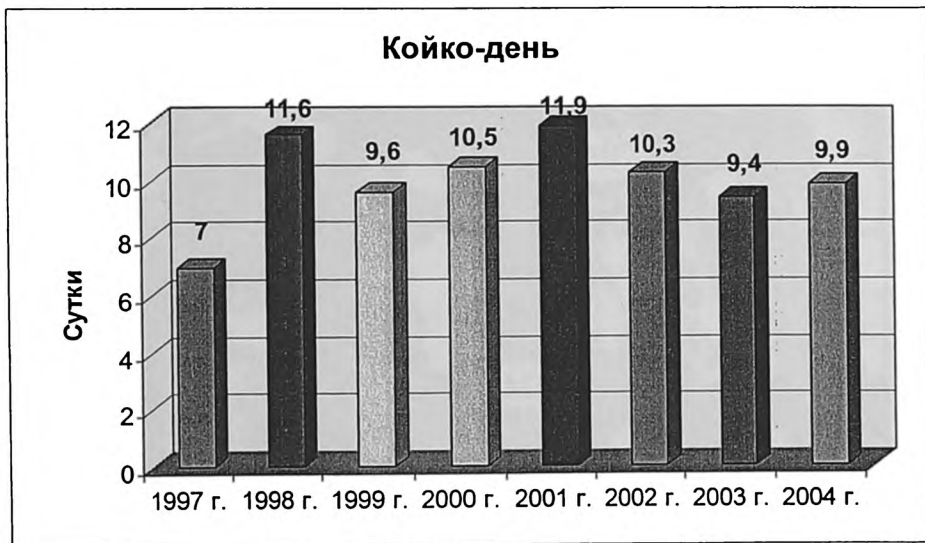


Рис. 11. Продолжительность лечения детей в стационаре

Как видно из рисунка 11, средняя продолжительность нахождения детей на стационарном лечении составляет 10,03 сутки.

3.2 Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов группы сравнения (здоровые взрослые)

Визуально лимфатические узлы при банальном лимфадените зубочелюстной области были увеличены в размерах, уплотнены и интенсивнее окрашены, чем в группе сравнения. В отдельных наблюдениях отмечены нарушение формы узлов и уплотнение прилежащих к узлу мягких тканей, пестрый вид с поверхности и на разрезе. Особое внимание было уделено микроскопической картине удаленных лимфатических узлов.

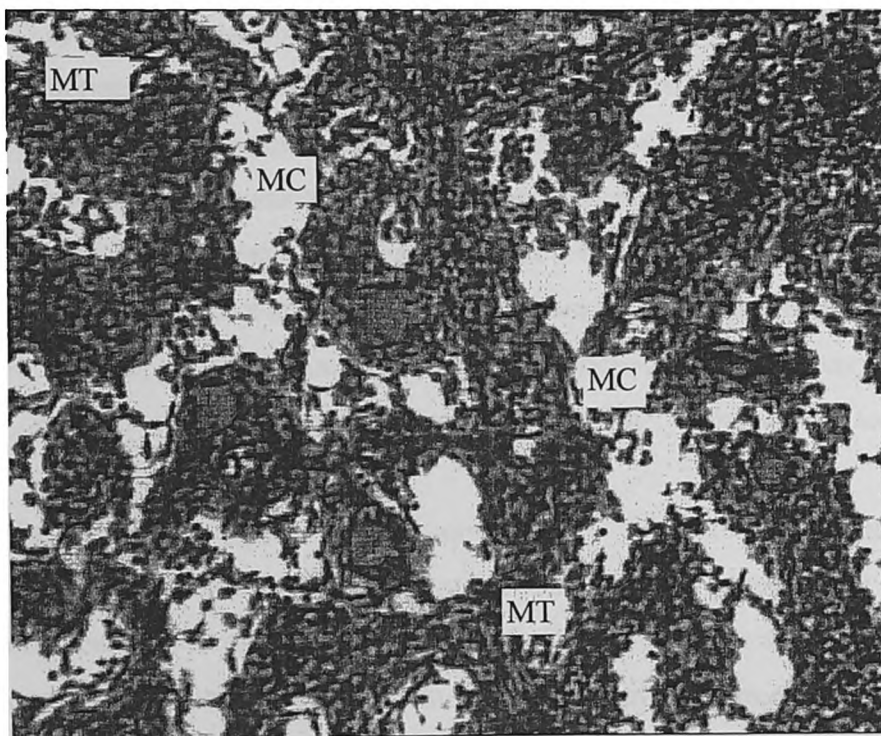


Рис. 12. Состояние мозгового вещества поднижнечелюстного лимфатического узла у здоровых взрослых: МТ – мятотные тяжи; МС – мозговые синусы. Увеличение x200.

Изучено гистологическое строение поднижнечелюстных лимфатических узлов у здоровых взрослых. При этом выявлен ряд морфологических особенностей строения:

- лимфоидные фолликулы были многочисленные и со сформированными, хорошо различимыми центрами бласттрансформации лимфоцитов средних размеров. Малые лимфоциты образовывали непрерывный ободок, посредством которого формировались четкие контуры фолликулов, разделенные, в свою очередь, межфолликулярными пространствами из промежуточных синусов и трабекул;
- компоненты паракортикальной зоны были равномерно и рельефно развиты; интенсивность насыщения ее лимфоцитами была сравнима с лимфоидными фолликулами;
- обнаружены множественные участки тесного контакта фолликулов и паракортикальной зоны, формирующих единое корковое плато со взаимопроникновением структурных компонентов;
- мягкотные тяжи мозгового слоя были равномерно насыщены покоящимися и конечными элементами трансформации лимфоцитов;
- синусы имели одинаково узкий просвет, четкие контуры, слабо заметные структурные компоненты и небольшое монотонное клеточное насыщение.

Таким образом, микроскопическое строение исследованных лимфатических поднижнечелюстных лимфатических узлов ЧЛО взрослых соответствовало состоянию морфологической зрелости с четкой презентацией всех оптически различимых функциональных структур лимфатического узла как органа лимфатической системы и иммуногенеза. При этом обнаружены умеренно выраженные признаки статического, функционального напряжения на фоновую антигенную стимуляцию, которая типичная для лимфатических узлов.

3.2.1. Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей младшего возрастного периода (4 - 7 лет)

В корковом веществе лимфатических узлов ЧЛО у детей младшей группы обнаружены единичные, мелкие лимфоидные фолликулы, состоящие из немногочисленных групповых скоплений малых лимфоцитов округлой формы. Дифференцировка на центральные (обычно светлые) и периферические отделы в фолликулах отсутствовала, контуры были нечеткими. Структурные признаки паракортикальной зоны определялись по наличию просветов посткапиллярных венул и хаотично расположенным единичным интердигитирующим клеткам. Лимфоидное насыщение указанной зоны было скудным и представлено мелкими группами лимфоидных элементов; в отдельных случаях сформировавших прерывистые короткие линейные скопления у детей верхней возрастной границы (5-6 лет) данной группы. Общая оптическая плотность была низкой и неравномерной (рис. 13).

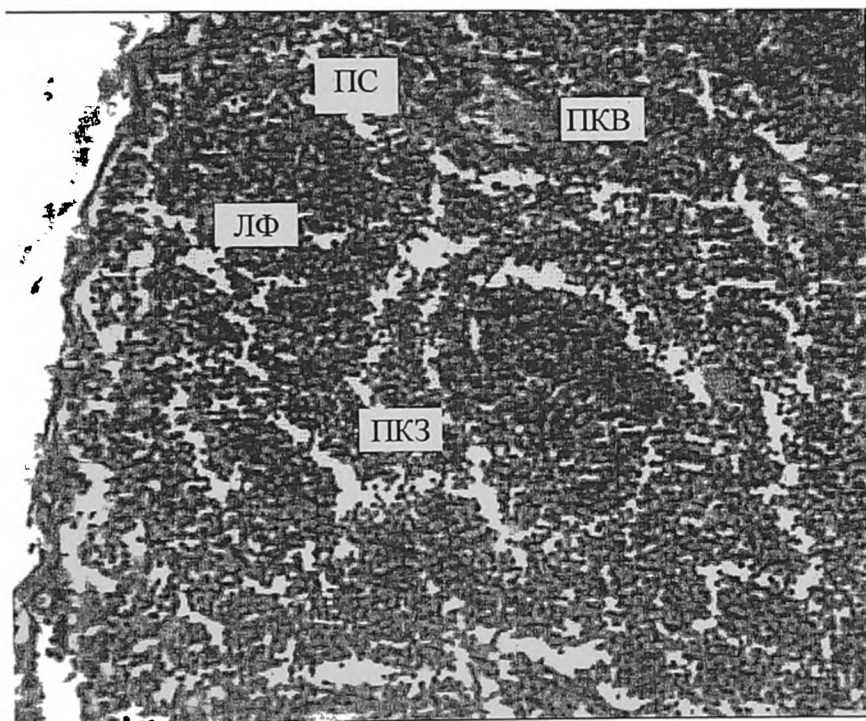


Рис. 13. Состояние коркового вещества лимфатических узлов у детей младшей возрастной группы (4 – 7 лет): ЛФ – лимфоидный фолликул; ПС – промежуточный синус; ПКЗ – паракортикальная зона; ПКВ – посткапиллярная венула. Увеличение $\times 200$.

Отмечена значительная ширина просветов краевых и промежуточных корковых синусов, размер которых был велик как по отношению к ширине медуллярных и воротных синусов, так к величине других структурных образований. Контуры просветов указанных синусов были подчеркнуты выстилающим их ретикулоэндотелием. Пестрый клеточный состав содержимого просветов синусов был представлен элементами лимфопоэза, значительным количеством гистиоцитов на фоне отчетливой ретикулярно-клеточной сети; отмечалось также наличие элементов очагового миелоидного кроветворения. Трабекулярный каркас был практически неразличим, слабо уловим по узким единичным прослойкам фиброзно-сосудистой ткани в поперечной направленности от линии капсулы. Капсула узлов представлена очень тонкой соединительно-тканной оболочкой, состоящей из нескольких фиброзно-клеточных рядов, содержащих относительно широкие просветы кровеносных и приносящих лимфатических сосудов (рис. 14).

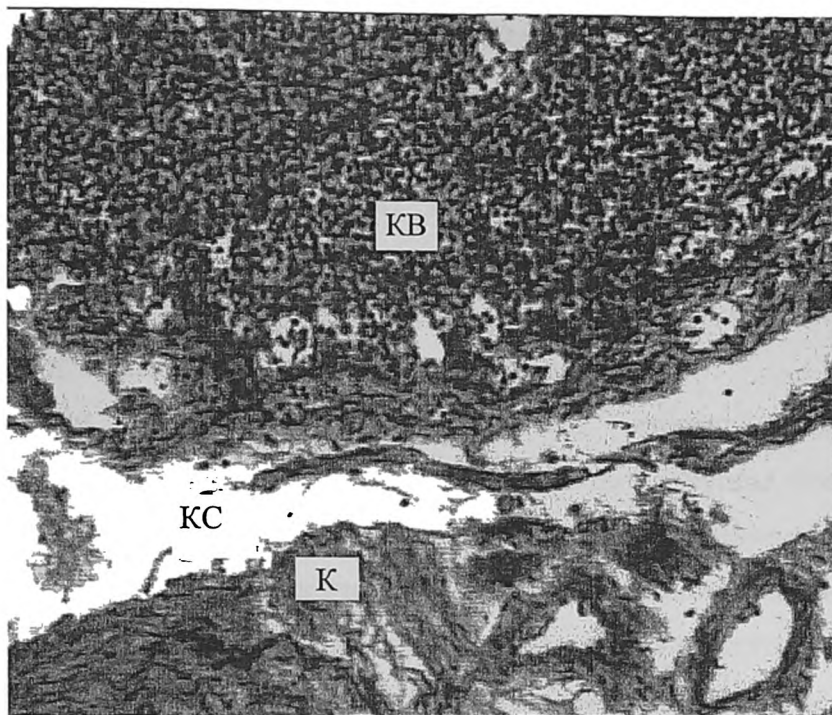


Рис. 14. Состояние капсулы и корковых синусов лимфатических узлов у детей младшего возрастного периода (4 – 7 лет): КВ – корковое вещество; КС – корковый синус; К – капсула. Увеличение $\times 100$.

Исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов ЧЛО у здоровых детей младшей возрастной группы выявило ряд особенностей морфологического строения:

- лимфоидные фолликулы были единичными, без признаков оптической и клеточной дифференцировки на центральные и периферические отделы, т.е. без различимых центров бласттрансформации лимфоцитов;
- компоненты паракортикальной зоны были неразвиты; интенсивность насыщения ее лимфоцитами была очень слабой и неравномерной; отсутствовали структурные признаки функционального взаимодействия компонентов коры;

- мякотные тяжи мозгового слоя были слабо и неравномерно насыщены малыми лимфоидными элементами, среди которых плазматические клетки выявлены в единичном количестве;
- синусы имели широкие просветы и подчеркнутые структурные компоненты, чрезвычайно пестрое клеточное насыщение;
- выявлено выраженное недоразвитие основных компонентов стромы лимфатических узлов – капсулы и трабекул.

Таким образом, микроскопическое строение исследованных лимфатических узлов детей младшей возрастной группы соответствовало состоянию выраженной морфологической незрелости. Незрелость проявилась как недоразвитием гистологических структурных компонентов лимфатических узлов в качестве органов лимфатической системы, так и отсутствием признаков полноценной функциональной активности в роли органов иммуногенеза.

3.2.2. Гистологическое исследование поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей старшего возрастного периода (8-11 лет).

Лимфоидные фолликулы коркового вещества лимфатических узлов ЧЛЮ у детей старшей возрастной группы были средних размеров, располагались на значительном расстоянии друг от друга. Они имели видимую дифференцировку на небольшие просветленные центральные отделы и периферический ободок из малых лимфоцитов с четкими контурами. Паракортикальная зона была представлена небольшими группами "темных" лимфоцитов, расположенных в виде коротких цепочек или прерывистой линии неравномерной толщины; распределенные равномерно просветы посткапиллярных венул и тела интердигитирующих клеток подчеркивали структурные особенности зоны. При этом неравномерность оптической плотности соответствовала неполному лимфоидному насыщению ретикулярного каркаса данной локализации (рис.15).

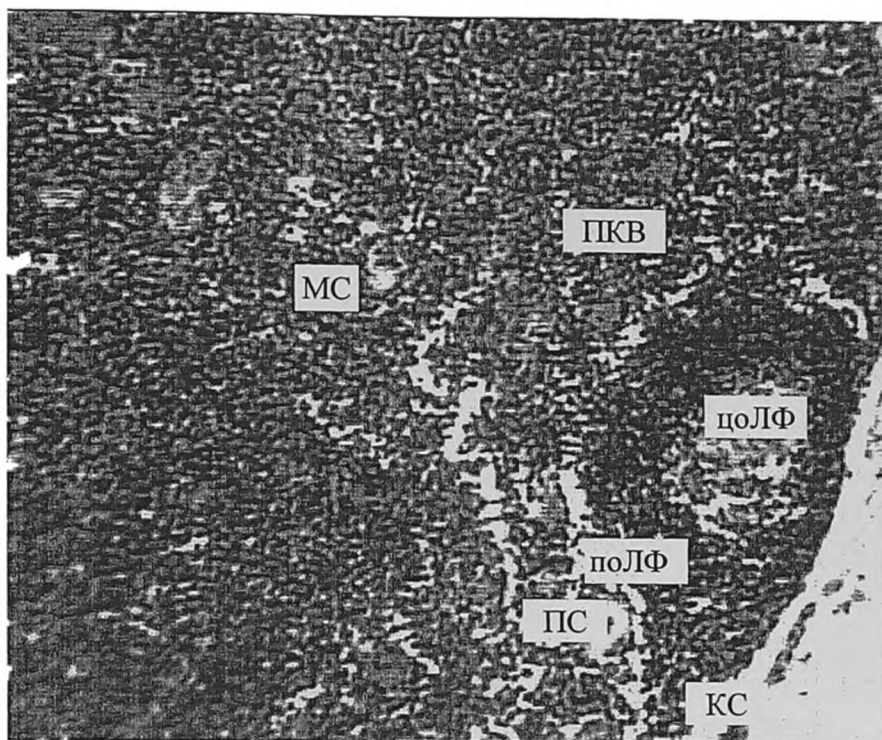


Рис. 15 Состояние коркового и мозгового вещества лимфатических узлов у детей старшего возрастного периода (8 – 11 лет): цоЛФ – центральный отдел лимфоидного фолликула; поЛФ – периферический отдел лимфоидного фолликула; КС – корковый синус; ПС – промежуточный синус; мозговой синус; ПКВ – посткапиллярные вены. Увеличение $\times 100$.

Просветы краевых корковых синусов были значительно шире аналогичных промежуточных и мозговых образований. В клеточном содержимом просветов синусов доминировали элементы лимфоидного кровотока со значительной примесью гистиоцитов. Ретикулоэндотелий, выстилающий синусы, выделялся неравномерно и более рельефно в корковых отделах лимфатических узлов. Ретикулярная сеть синусов была тем больше различима, чем ближе к капсуле. Капсула лимфатических узлов представляла собой тонкую оболочку из соединительной ткани, пронизанную просветами кровеносных и лимфатических сосудов. Отдельные тонкие трабекулы были расположены неравномерно по ткани узлов со слабо заметной ориентацией от капсулы к воротам. Мозговые тяжи имели в основном равномерную толщину и

клеточное насыщение из примерно паритетного соотношения лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 16).

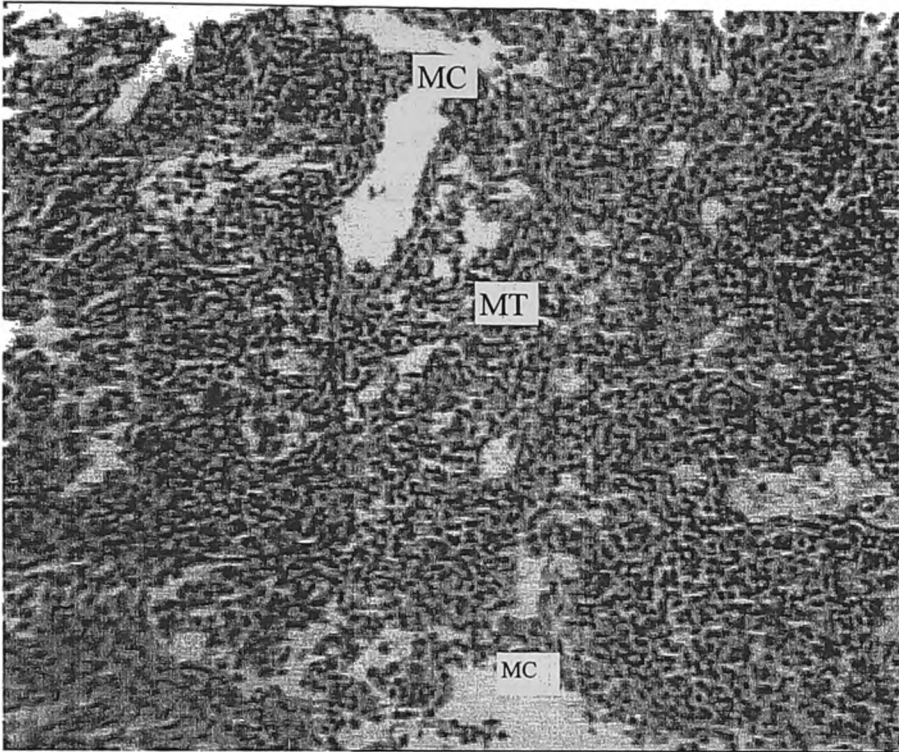


Рис. 16. Состояние мозгового вещества лимфатических узлов у детей старшего возрастного периода (8 – 11 лет): МС- мозговые синусы; МТ – мягкотные тяжи. Увеличение $\times 100$.

При исследовании лимфатических узлов челюстно-лицевой области у детей старшей возрастной группы обнаружены следующие морфологические особенности строения:

- множественные лимфоидные фолликулы имели четкие признаки оптической и клеточной дифференцировки на центральные и периферические отделы с различимыми небольшими центрами бласттрансформации лимфоцитов;
- все компоненты паракортикальной зоны присутствовали, но степень их развития была неравномерной; структурные признаки функционального взаимодействия компонентов коры или не определялись, или были слабо различимы;

- мякотные тяжи мозгового слоя были достаточно и равномерно насыщены лимфоидными элементами, значительную часть которых составляли плазматические клетки;
- широкие просветы и подчеркнутые структурные компоненты ретикулярного каркаса отмечены только у корковых синусов, клеточное насыщение имело типичный и монотонный характер;
- стромальные структуры лимфатических узлов были развиты слабо и неравномерно.

3.2.3. Сравнительная характеристика гистологического строения поднижнечелюстных лимфатических узлов у детей разных возрастных периодов

Микроскопическое строение исследованных лимфатических узлов у детей третьего возрастного периода соответствовало состоянию неполной морфологической зрелости. При этом наличие всех типичных структурных компонентов лимфатического узла как органа сочеталось с неравномерной и неполной их дифференцировкой в соответствии с известными признаками топической функциональной активности этих структур.

Проведенное нами сравнительное патоморфологическое исследование лимфатических узлов показало, что лимфатические узлы челюстно-лицевой области у детей имели определенные особенности строения, отличавшие их от взрослых:

- лимфатическая ткань В-зависимых отделов лимфатических узлов, имевшая выраженные признаки морфофункциональной незрелости в первом возрастном периоде, претерпевала значительную структурную дифференцировку в третьем возрастном периоде. Данное положение свидетельствует о том, что процесс созревания структур, ответственных за гуморальное звено иммуногенеза, наиболее активно развивается в первом

возрастном периоде и практически завершен у детей третьего возрастного периода;

наиболее выраженные признаки незрелости отмечены в структурах Т-зависимой лимфоидной ткани, при этом в первом возрастном периоде практически не выявлены существенные изменения, которые могли бы свидетельствовать об активности процесса их созревания; только у детей третьего возрастного периода отмечены признаки динамического развития и начальной структурной дифференцировки. Указанные особенности структурной морфологии могут свидетельствовать о значительном запаздывании созревания клеточного звена иммуногенеза от гуморального звена в общем возрастном аспекте развития лимфатических узлов данной локализации в частности. В свою очередь, отсутствие параллелизма в созревании компонентов иммуногенеза должно проявляться несовершенством механизмов их взаимодействия;

значительное недоразвитие стромальных структур лимфатических узлов, выявленное во всех возрастных периодах у детей и подверженное достаточно равномерной тенденции к созреванию, не было завершено даже в третьем возрастном периоде. Такое состояние могло быть проявлением слабости барьерно-ограничительной функции лимфатических узлов у детей разного возраста;

в условиях несовершенства морфофункциональной организации лимфатических узлов у детей отмечены признаки компенсаторного напряжения наиболее филогенетически старых звеньев иммуногенеза, а именно компонентов ретикулогистиоцитарной системы. При этом чем более развиты были специализированные структуры лимфатических узлов с возрастом, тем менее рельефно выделялись компоненты неспецифического звена иммуногенеза;

типичное для регионарных к барьерным тканям и свойственное зрелым лимфатическим узлам у взрослых статическое функциональное напряжение специализированных структур (на фоновую антигенную стимуляцию) в незрелых лимфатических узлах у детей проявляется аналогичным состоянием компонентов неспецифической защиты.

Глава 4. ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ С НХП, БОЛЬНЫХ ЛИМФАДЕНИТАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ, С ПРИМЕНЕНИЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛИКОПИДА.

4.1. Оценка иммунного статуса у детей первой группы

У детей с лимфаденитом ЧЛО отмечался лейкоцитоз, увеличение титра IgA выявлено в 1- и 3-м возрастных периодах. Во всех возрастных периодах отмечена гипериммуноглобулинемия основных классов. Соотношение регуляторных субпопуляций снижено в 1- и 2-ой возрастных периодах, что свидетельствует о дисбалансе клеточного ответа. Учитывая данные, характеризующие фагоцитарный захват и микрооцидную активность макрофагов, можно сделать заключение о наличии снижения функциональной активности полиморфноядерные нейтрофилы (ПЯН) и общей неспецифической резистентности организма. В целом иммунный ответ у детей с лимфаденитом можно охарактеризовать как неадекватный, что коррелирует с клиникой хронического течения воспалительного процесса, снижением интенсивности репарации.

Таблица 1

Сравнительная оценка абсолютных показателей состояния звеньев иммунитета практически здоровых детей 1-й группы и больных острым неспецифическим лимфаденитом ЧЛО

Показатели	Возрастные периоды					
	4-7 лет		8-11 лет		12-15 лет	
	контроль	больные	контроль	больные	контроль	больные
Лейкоциты, 10^9 /л	6,28±0,26	8,65±0,97*	6,10±0,18	10,90±1,49*	6,00±0,22	7,71±0,63

Продолжение таблицы

ФАГ, %	39,10±1,02	61,33±6,10*	44,80±1,02	57,00±8,50*	42,10±1,20	49,57±5,08*
НСТ, у.е.	0,42±0,05	0,33±0,13*	0,52±0,04	0,34±0,08*	0,51±0,05	0,37±0,04*
Лимфоциты, %	46,80±1,77	49,67±5,00	39,20±1,05	20,86±2,76*	32,10±1,12	30,00±3,31
Т, %	54,00±3,20	47,00±3,91	55,00±3,80	51,20±3,10	58,00±2,70	49,00±3,83*
Тх, %	24,30±4,40	23,89±2,57	22,30±3,80	24,00±1,59	20,00±3,20	19,77±1,50
Тс, %	22,10±3,60	29,44±2,74*	21,90±2,80	31,00±3,28*	22,40±4,90	26,44±4,48
Тх/Тс	1,10±0,11	0,81±0,09*	1,04±0,16	0,77±0,16*	0,90±0,15	0,75±0,07
IgA, г/л	0,89±0,66	1,23±0,24	1,00±0,09	1,05±0,32	1,25±0,10	1,54±0,31
IgM, г/л	0,93±0,04	1,68±0,40*	1,18±0,09	1,54±0,54	1,36±0,11	1,60±0,30*
IgG, г/л	8,50±0,37	13,02±2,23*	9,40±0,32	10,33±1,52	10,30±0,29	14,01±2,41*
СН ₅₀ *	34,00±1,80	34,95±1,36	32,20±1,60	34,84±1,46	35,00±2,05	35,21±1,61
ЦИК, у.е.	15,00±3,00	61,71±25,27	42,00±4,00	60,00±28,30	36,00±3,00	83,80±22,57
Достоверность			*p < 0,05			

4.2. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами ЧЛО до лечения

Между тем из таблицы 1 видно, что многие иммунологические параметры достоверно не отличаются друг от друга у детей с лимфаденитом и в 1-й группе, а там, где корреляция между ними достоверна, изменения носят общепатологический характер и укладываются в рамки иммунопатофизиологической концепции острого воспалительного процесса. Таким образом, анализ абсолютных значений иммунологических параметров у детей с лимфаденитом ЧЛО недостаточен для достоверной оценки иммунного ответа (ИО). Поэтому для четкой оценки иммунного статуса в клинических условиях мы применили новый подход - матричный метод математического анализа, - позволяющий объективизировать интерпретацию иммунного статуса на основании тестов, доступных для воспроизведения в любой клинической лаборатории. В результате использования этого метода мы получили данные, значения которых сведены в таблицы.

Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей
первого возрастного периода до лечения

Показатели	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,28	8,65	2,37	0,97	1,34	1,00	0,95*	0,71
ФАГ,%	39,1	61,33	14,94	6,10		1,49		
НСТ, у.е.	0,42	0,33	0,31	0,13		0,35		
Лимфоциты,%	46,8	49,67	12,24	5,00		0,23	0,68	
T, %	54,00	47,00	9,57	3,91		0,73		
Tx, %	24,30	23,89	6,29	2,57		0,07		
Tc, %	22,1	29,44	6,71	2,74		1,09		
Tx/Tc	1,10	0,81	0,23	0,09		1,26	0,72	
IgA, г/л	0,89	1,23	0,59	0,24		0,58		
IgM, г/л	0,93	1,68	0,99	0,40		0,76		
IgG, г/л	8,50	13,02	5,45	2,23		0,83	0,51	
ЦИК, у.е.	15,00	61,71	61,83	25,27		0,76		
CH ₅₀ *	34,00	34,95	3,91	1,36		0,26		

Примечание:

■ - стандартное значение ≥ 1 ; * - соизмеримы с k;

■ - стандартное значение $\geq k$.

При анализе данных представляется значимым следующее: ни один из определяемых коэффициентов иммунного ответа не превышал границу доверительного интервала, что позволяет исключить состояние транзиторного иммунодефицита. Значения отдельных параметров приближаются к границе доверительного интервала (лейкоциты, Tx/Tc) и превышают его (ФАГ). В данной группе прослеживается клиничко-иммунологический параллелизм, выражающийся в активации иммунного ответа на антигенную стимуляцию.

Таблица 3

Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей
второго возрастного периода до лечения

Показатель	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,10	10,90	2,37	1,49	1,79	2,03	0,74	0,72
ФАГ, %	44,80	57,00	15,64	8,50		0,78		
НСТ, %	0,52	0,34	0,15	0,08		0,13		
Лимфоциты, %	39,2	20,86	5,08	2,76		3,61	1,40	
T, %	55,00	51,20	5,71	3,10		0,39		
Tx, %	22,30	24,00	2,92	1,59		0,58		
Tc, %	21,90	31,00	6,04	3,28		1,51		
Tx/Tc	1,04	0,77	0,30	0,16		0,90		
IgA, г/л	1,00	1,05	0,60	0,32		0,08	0,26	
IgM, г/л	1,18	1,54	0,98	0,54		0,37		
IgG, г/л	9,40	10,33	2,79	1,52		0,33	0,48	
ЦИК, у.е.	42,00	60,00	30,27	38,30		0,59		
CH ₅₀ *	32,20	34,84	4,42	1,46		0,37		

Примечание:

■ - стандартное значение ≥ 1 ;

■ - стандартное значение $\geq k$.



Во второй и третьей группах отмечены сходные тенденции изменения иммунологических параметров, выражающиеся в наметившемся во второй группе и реализованном в третьей группе дисбалансе клеточного и фагоцитарного звеньев иммунного ответа.

Таблица 4

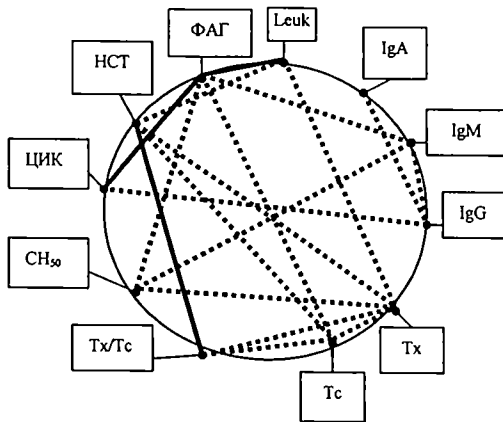
Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей
третьего возрастного периода до лечения

Показатель	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,00	7,71	1,74	0,63	1,20	0,98*	0,53	0,50
ФАГ;%	42,10	49,57	13,95	5,08		0,54		
НСТ, %	0,51	0,37	0,12	0,04		0,08		
Лимфоциты,%	32,10	30,00	9,10	3,31		0,33	0,64	
T, %	58,00	49,00	10,51	3,83		1,25		
Tx, %	20,00	19,77	4,12	1,50		0,64		
Tc, %	22,40	26,44	12,30	4,48		0,04	0,41	
Tx/Tc	0,90	0,97	0,16	0,07		0,94*		
IgA, г/л	1,25	1,54	0,86	0,31		0,35		
IgM, г/л	1,36	1,60	0,81	0,31		0,30	0,40	
IgG, г/л	10,30	14,01	6,63	2,41		0,56		
ЦИК, у.е.	36,00	83,80	61,80	22,57		0,77	0,41	
CH ₅₀ *	35,00	35,21	5,20	1,61		0,04		

Примечание:

-  - стандартное значение ≥ 1 ; * - соизмеримы с k;
-  - стандартное значение $\geq k$.

Коэффициент M2 является интегрированным показателем взаимодействия звеньев иммунного ответа между собой. Для того, чтобы выявить характер этого взаимодействия, были просчитаны корреляционные связи и созданы так называемые корреляционные «портреты» первой группы детей с лимфаденитом до лечения, после традиционного лечения и при сочетании традиционной терапии с иммунокоррекцией ликопидом.



Коэффициент корреляции между параметрами иммунного ответа	Вид линии	Коэффициенты парной корреляции
0,50 – 0,75	Тх – Тс (0,50) СН ₅₀ – Тх (0,50) Leuk- Тс (0,51) НСТ – Leuk (0,51) ФАГ – IgM (0,56) ФАГ - СН ₅₀ (0,57) ЦИК – IgG (0,58) СН ₅₀ – IgM (0,60) Тх/Тс – Тх (0,65) Тх/Тс – Тс (0,68) ФАГ – Тс (0,73) НСТ – Тх (0,74) НСТ – Leuk (0,74) НСТ– Тс (0,77)
0,80 – 1,00	————	НСТ - Тх/Тс (0,81) ФАГ – ЦИК (0,85) Leuk-ФАГ(1,0)
<u>Примечание.</u> Показатели с коэффициентами парной корреляции менее 0,50 не учитывались.		

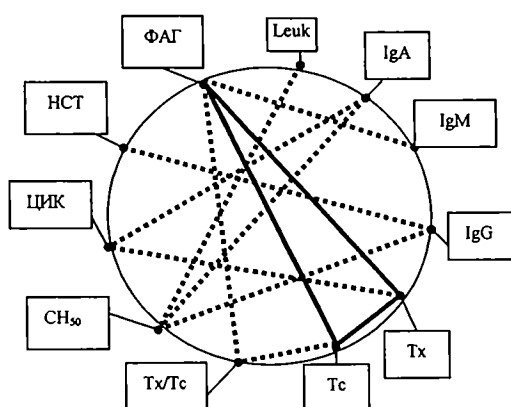
Рис.17. Корреляционный “портрет” параметров иммунной системы детей первой группы.

На рисунке 17 видно, что все связи с высоким коэффициентом корреляции относятся к параметрам, характеризующим неспецифический ответ (НСТ-Тх/Тс, ФАГ-ЦИК, ФАГ-Тс, Лейк.-ФАГ). Причем выраженность корреляции таких корреляционных пар, как ФАГ-ЦИК, указывают на стимуляцию функции макрофагов. Парные корреляции с более низким индексом в основном представляют взаимосвязь между параметрами неспецифического и клеточного звеньев иммунного ответа первой группы.

Корреляция выраженной и средней силы отмечена между общим количеством лейкоцитов и фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r = 1,01$; p

$< 0,05$), между фагоцитарной активностью нейтрофилов и уровнем Т-лимфоцитов ($r = 0,89$; $p < 0,05$), между показателем НСТ-теста и ИИР. Наличие такого количества достоверных корреляционных связей между отдельными параметрами ИО указывает на сбалансированность работы ее звеньев, определенную их “синхронизацию”.

Таким образом, иммунный статус у детей первой группы расценивается как благоприятный. Увеличение метаболической активности микрофагов, выявленное по данным нашего исследования, можно расценить как феномен рабочей гипертрофии.



Коэффициент корреляции между параметрами иммунного ответа	Вид линии	Коэффициент парной корреляции
0,50 - 0,75	IgA - CH ₅₀ (0,50) IgA - ЦИК (0,52) Тс - Т _х /Т _с (0,53) IgM - ФАГ (0,53) Тх/Тс - ФАГ (0,54) Тх - ЦИК (0,56) Leuk - CH ₅₀ (0,71) IgG - CH ₅₀ (0,61) IgG - НСТ (0,69)
0,75 - 1,00	—	Тх - ФАГ (0,81) Тх - Тс (0,93) Тс - ФАГ (0,9)
Примечание. Показатели с коэффициентами парной корреляции менее 0,50 не учитывались.		

Рис.18. Корреляционный “портрет” параметров иммунной системы больных острым неспецифическим лимфаденитом до лечения.

В норме корреляционный портрет содержит 21 значимую связь, у больных до лечения-17, причем 5 из них патологические связи (т.е. те, которые отсутствовали в норме). Например, IgG-CH₅₀, IgA-CH₅₀, IgA-ЦИК, Т_х-ЦИК. В

то же время часть связей, отмеченных в норме, отсутствуют у больных лимфаденитом (Д). Например, ФАГ-ЦИК, Т%-ФАГ, Лейк.-ФАГ.

При сравнении корреляционных «портретов» первой группы с группой детей, страдающих острым неспецифическим лимфаденитом, выявлены следующие отличия:

1. При патологии снижено по сравнению с контрольной группой количество внутренних связей между параметрами, характеризующих неспецифическое (Ф) и клеточное (К) звенья иммунного статуса (ИС).
2. При патологии снижаются корреляционные взаимодействия между клеточным и фагоцитарным звеньями иммунного ответа.
3. При патологии увеличено количество корреляционных связей между фагоцитарным и гуморальным звеньями иммунного ответа.

Итак, анализ корреляционного взаимодействия параметров ИО как внутри основных групп, его характеризующих, так и между ними свидетельствует о наличии выраженного дисбаланса иммунорегуляторных механизмов у детей с лимфаденитом ЧЛО до лечения.

4.3. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами ЧЛО при традиционном лечении

Математический анализ иммунных показателей у детей первого возрастного периода во второй группе (после традиционного лечения) выявил выраженные изменения клеточного звена за счет превышения границ нормы значения индекса иммунорегуляции ($M1=1.8$, $k=1.72$). Изменения гуморального звена не превысили границ доверительного интервала ($M1Г=0.66$, $k=1.72$), следовательно гипериммуноглобулинемия в данном случае имела компенсаторный характер и находилась в границах физиологической нормы. Отдельные показатели неспецифического ответа хотя и превышали границу доверительного интервала, но в целом интегральный показатель неспецифического ответа не превысил границ нормы. Во второй группе



аналогичные, но менее выраженные изменения иммунологических параметров были зафиксированы в третьей группе изменения иммунологических параметров основных звеньев иммуногенеза (ФАГ, НСТ, Т%, Тс, IgA) сохранились и усилились; интегральный показатель превышает границы доверительного интервала, что характеризует иммунный ответ как неблагоприятный ($M2 = 1,66$, $k = 1,61$).

Таблица 5

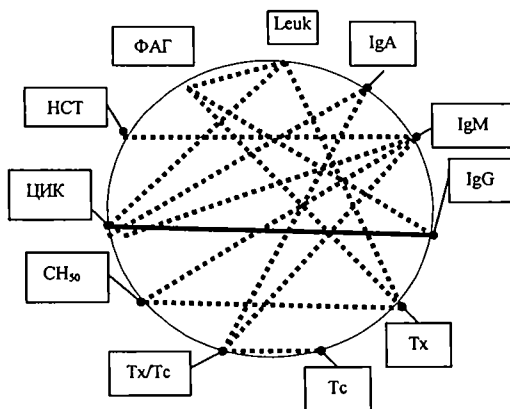
Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей первого возрастного периода после традиционного лечения

Показатель	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,28	9,65	1,25	0,65	1,72	2,70	1,46	1,16
ФАГ;%	39,10	61,00	29,70	15,55		0,74		
НСТ, %	0,42	0,56	0,15	0,08		0,93		
Лимфоциты,%	46,8	42,5	15,20	5,27		0,28	1,80	
Т, %	54,00	45,33	15,37	8,05		0,56		
Тх, %	24,3	22,33	7,57	4,12		0,26		
Тс, %	22,1	30,00	11,53	6,27		0,69		
Тх/Тс	1,10	0,74	0,05	0,03		7,20	0,66	
IgA, г/л	0,89	1,29	1,01	0,53		0,40		
IgM, г/л	0,93	1,72	1,50	0,79		0,53		
IgG, г/л	8,50	12,83	4,12	2,16		1,05	0,73	
ЦИК, у.е.	15,00	89,33	89,07	46,66		0,83		
CH ₅₀ *	34,00	37,50	5,54	3,83		0,63		

Примечание:

-  - стандартное значение ≥ 1 ;
-  - стандартное значение $\geq k$

Таким образом, традиционное лечение активизирует иммунный ответ в целом; иммунный статус группы детей с лимфаденитами ЧЛЮ после традиционного лечения неблагоприятен; выявлен дисбаланс иммунного ответа. Наглядно это можно продемонстрировать на графическом «портрете» корреляционных связей иммунологических параметров пациентов после традиционного лечения.



Коэффициент корреляции между параметрами иммунного ответа	Вид линии	Коэффициент парной корреляции
0,50 – 0,75	CH ₅₀ – IgM (0,50) T _x /T _c - T _c (0,53) ЦИК – IgA (0,55) Leuk – ФАГ (0,56) НСТ – IgM (0,57) ЦИК – IgM (0,61) T _x - CH ₅₀ (0,61) T _x /T _c – IgA (0,62) Leuk – ЦИК (0,64) T _x – ФАГ (0,69) ФАГ – IgG (0,71) Leuk - T _x (0,72)
0,80 – 1,00	—	ЦИК-IgG(0,86)
Примечание. Показатели с коэффициентами парной корреляции менее 0,50 не учитывались.		

Рис.19 Корреляционный «портрет» параметров иммунной системы детей второй группы.

На рисунке 19 видно, что снизилось количество связей с высокой степенью корреляции (4-до лечения, 1- после лечения), причем следует отметить увеличение силы корреляционной связи в паре ЦИК-IgG (в норме 0.58, после традиционной терапии 0.80), что можно расценить как усиление

опсонизирующей функции IgG. Количество патологических связей увеличилось до 11. Под действием традиционного лечения произошло восстановление «нормальных» связей: связи Т%-Лейк., Тх-СН50, ЦИК-IgG (есть в норме, отсутствуют до лечения и восстанавливаются после традиционного лечения). Они характеризуют коррелятивные отношения между Т-клеточным и неспецифическим звеньями иммунного ответа. Можно предположить, что восстановление этих связей демонстрирует активацию ИС с целью элиминации антигена.

Итак, подробный анализ иммунологических параметров детей с лимфаденитом ЧЛЮ до и после традиционного лечения выявил изменения иммунного статуса, не восстановленные проведенной традиционной терапией.

Клинический пример № 1

Больной Г., 12 лет, история болезни № 6240, обратился в клинику 23.06.00г. с жалобами на повышение температуры тела до 38⁰С, асимметрию лица за счет припухлости мягких тканей в поднижнечелюстной области слева. Из анамнеза: у ребенка частые простудные заболевания, ранее лечился по поводу фурункулеза лица и тела в Республиканской детской клинической больнице, детские инфекционные болезни не отмечались. Родители обратили внимание на наличие болезненной припухлости в поднижнечелюстной области 20.06.2000г. Дома занимались самолечением (полуспиртовой компресс на подчелюстную область слева). Несмотря на проводимое амбулаторное лечение общее состояние ребенка не улучшалось. 22.06.2000г. вечером повысилась температура тела до 37,8⁰С. 23.06.2000г. обратились в поликлинику по месту жительства и были направлены на госпитализацию в Республиканскую детскую клиническую больницу.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, лицо больного асимметрично за счет отека и инфильтрации мягких тканей поднижнечелюстной области слева. Определяется инфильтрат (5х6 см), болезненный, неподвижный, при пальпации плотный. Кожа над ним гиперемирована, отмечается регионар-

ная гипертермия. Кожные покровы физиологической окраски. В полости рта слизистая спокойная, зубы интактные.

23.06.00г. была произведена операция – вскрытие абсцесса поднижнечелюстной области слева под масочным наркозом. Получен гнойный экссудат в количестве до 5 мл. Проведена медикаментозная терапия (противовоспалительная, десенсибилизирующая, общеукрепляющая). На фоне медикаментозной терапии назначен ликопид по 0,001мг сублингвально 1 раз в день в течение 10 дней. Физиотерапия: УВЧ поднижнечелюстной области слева №5 (атермическая доза).

При поступлении общий анализ крови: эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $11,6 \times 10^9$ /л, СОЭ – 33 мм/ч, свертываемость – 4 мм/ч. Анализ мочи: белок – отрицательный, цвет – светло-желтый, прозрачная, кислотность – кислая, удельный вес – 1020. Биохимический анализ крови: белок – 74г/л, билирубин – 16,2мкмоль/л, тимоловая проба – 0,5единиц, АЛТ – 2,3ммоль/л. Произведен забор крови из локтевой вены на иммунологическое обследование 23.06.2000г. IgA – 2,17, IgM – 1,45, IgG – 16,3 ЦИК – 35, НСТ – 0,52, ФАГ – 30, ТЛ – 42%, С – 5, Б/ос - 1

25.06.00г. температура тела нормализовалась, общее состояние ребенка улучшилось. 27.06.00г. рана чистая, без экссудации. 29.06.00г. больной выписан в удовлетворительном состоянии. Рана зажила, отек спал.

На момент выписки общий анализ крови: эритроциты – $5,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 127 г/л, лейкоциты – $9,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 12 мм/ч, свертываемость – 4 мм/ч. Анализ мочи в пределах нормы. На момент выписки произведена контрольная иммунограмма: IgA – 1,48, IgM – 1,27, IgG – 14,1 ЦИК – 30, НСТ – 0,42, ФАГ – 41, ТЛ – 58%, С – 2, Б/ос - 1

4.4. Оценка иммунного статуса у детей с лимфаденитами ЧЛО при традиционном лечении с применением ликопид



Анализ абсолютных значений иммунологических параметров детей с лимфаденитами ЧЛО третьей группы, получавших лечение с ликопидом, выявил стимуляцию Т-клеточного ответа, нормализацию функции макрофагов, снижение IgM и увеличение титра IgA, снижение содержания ЦИК, увеличение содержания комплемента.

Таблица 6

Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей
первого возрастного периода после лечения ликопидом

Показатель	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,28	6,98	1,06	0,58	1,79	0,66	1,08	1,26
ФАГ;%	39,10	37,00	1,41	0,77		1,49		
НСТ, %	0,42	0,54	0,11	0,06		1,09		
Лимфоциты,%	46,80	47,50	4,65	3,04		0,15	1,60	
T, %	54,00	49,50	6,36	3,46		2,28		
Tx, %	24,30	32,50	14,10	9,24		0,58		
Tc, %	22,10	34,00	6,37	4,16		3,12		
Tx/Tc	1,10	0,80	0,08	0,06		1,88		
IgA, г/л	0,89	0,92	0,04	0,02		0,75		
IgM, г/л	0,93	1,43	0,80	0,43		0,63	0,97*	
IgG, г/л	8,50	10,20	1,10	0,60		1,55	0,68	
ЦИК, у.е.	15,00	59,33	35,81	18,50		1,24		
CH ₅₀ *	34,00	38,34	35,81	18,50		0,12		

Примечание:

-  - стандартное значение ≥ 1 ; * - соизмеримы с k;
-  - стандартное значение $\geq k$.

Математический анализ иммунных показателей детей первого возрастного периода третьей группы не выявил патологической активации системы иммунитета ($M_{\text{акт.}} = 0,68$, меньше, чем стандартизированный доверительный интервал $k = 1,79$). Индексы, отображающие состояние гуморального ($M_{\text{Г}} = 0,97$; $k = 1,79$) и клеточного ($M_{\text{К}} = 1,6$; $k = 1,79$) звеньев иммунитета находятся в пределах доверительного интервала группы, фагоцитарное звено – в пределах нормы ($M_{\text{Ф}} = 1,08$; $k = 1,79$). В целом индекс иммунного статуса третьей группы имеет благоприятное значение, поскольку не превышает пределов доверительного интервала данной группы, несмотря на отличные от стандартизированной нормы отдельные показатели фагоцитарного и клеточного звеньев.

Сравнивая стандартизированные показатели иммунологических параметров второй и третьей групп детей с лимфаденитами ЧЛЮ, видно, что значение таких параметров иммунограммы, как ФАГ, НСТ, ИГ, Т%, СН50 в третьей группе, превышают границы доверительного интервала. Это можно расценить как воздействие ликопида, выражающееся в стимуляции антителогенеза, активации клеточного ответа и неспецифической резистентности.

У детей второго возрастного периода отмечена аналогичная тенденция динамики абсолютных значений иммунологических параметров (табл.7).

Таблица 7

Стандартизированные иммунологические показатели в группе детей второго возрастного периода после лечения ликопидом

Показатель	Контроль	Хр ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	M 1	M 2
Лейкоциты, г/л	6,10	6,90	0,96	0,52	3,22	0,83	2,17	1,53
ФАГ, %	44,80	33,50	2,12	1,12		5,33		
НСТ, %	0,52	0,50	0,06	0,03		0,33		

Продолжение таблицы

Лимфоциты, %	39,20	39,50	3,54	3,47	0,08		
T, %	55,00	52,00	9,90	5,38	0,30		
Tх, %	22,30	41,00	2,91	1,39	6,43	2,21	
Tс, %	21,9	31,00	2,83	2,77	3,22		
Tх/Tс	1,04	1,32	0,28	0,27	1,00		
IgA, г/л	1,00	1,39	0,53	0,29	0,74		
IgM, г/л	1,18	1,24	0,12	0,60	0,50	0,58	
IgG, г/л	9,40	11,40	3,90	2,12	0,51		
ЦИК, у.е.	42,00	71,00	20,54	10,73	1,41		
CH ₅₀ *	32,20	37,35	4,74	4,64	0,88	1,14	

Примечание:

■ - стандартное значение ≥ 1 ;

■ - стандартное значение $\geq k$.

Математический анализ иммунных показателей детей второго возрастного периода третьей группы после лечения позволяет сделать заключение о сбалансированной работе отдельных составляющих иммунного ответа. Индексы, отображающие состояние гуморального и клеточного звеньев иммунитета находятся в пределах доверительного интервала группы, фагоцитарное звено – в пределах нормы ($M2\Phi = 0,94$; $k = 1,66$). В целом индекс иммунного статуса этой группы имеет благоприятное значение, поскольку не превышает пределов доверительного интервала группы.

Таблица 8

Стандартизированные иммунологические показатели у детей
третьего возрастного периода после лечения с включением ликопида

Показатель	Контроль	Xp ср.	Sd	Sx ср.	k(99,9%)	Np ср.	М 1	М 2
Лейкоциты, г/л	6,00	6,98	2,07	1,09	1,72	0,47	0,96*	0,87
ФАГ, %	42,10	62,00	14,14	7,41		1,41		
НСТ, %	0,51	0,58	0,05	0,03		1,00		
Лимфоциты, %	32,10	35,00	4,24	2,94		0,68	0,81	
Т, %	58,00	59,01	8,49	4,44		0,12		
Тх, %	20,00	40,25	17,60	12,20		1,01		
Тс, %	22,40	33,80	7,09	4,91		1,95		
Тх/Тс	0,90	1,19	0,24	0,17		0,29	0,54	
IgA, г/л	1,25	1,21	0,36	0,19		0,08		
IgM, г/л	1,36	1,03	0,37	0,19		0,89		
IgG, г/л	10,3	8,88	2,16	1,13		0,66	1,15	
ЦИК, у.е.	36,00	64,50	22,47	12,01		1,27		
CH ₅₀ *	35,00	39,47	4,36	3,02		1,03		

Примечание:

- - стандартное значение ≥ 1 ; * - соизмеримы с к,
 ■ - стандартное значение $\geq k$.

Математический анализ иммунных показателей детей третьего возрастного периода третьего группы после лечения не выявил изменения активности системы иммунитета (Макт=1.15, к=1.72). Индексы, отображающие состояние клеточного (М1К=0,81, к=1,72) и гуморального (М1Г=0,81, к=1,72) звеньев иммунитета находятся в пределах доверительного интервала группы, фагоцитарное звено – в пределах нормы (М1Ф=0,96, к=1.72). В целом индекс

иммунного статуса этой группы имеет благоприятное значение ($M2=0,87$), поскольку не превышает границу нормы.

Рассматривая корреляционный «портрет» параметров иммунной системы детей с лимфаденитом ЧЛО после иммунокорректирующей терапии ликолипидом и графическое обозначение корреляционных связей, можно увидеть восстановление корреляционных связей между отдельными звеньями иммунного ответа.

Клинический пример № 2

Больной Д., 6 лет, история болезни № 4853. В клинику обратился 11.10.00г. с жалобами на повышение температуры тела до $38,0^{\circ}\text{C}$, асимметрию лица за счет припухлости мягких тканей околоушной области слева. В анамнезе у ребенка: ОРВИ более двух раз в год, из детских инфекционных заболеваний перенесла скарлатину. Родители отмечают появление болезненного и подвижного новообразования 07.10.00г. За медицинской помощью не обращались, занимались самолечением: антибактериальная терапия ампицилином по 300 мг 3 раза в день, полуспиртовые компрессы околоушной области.

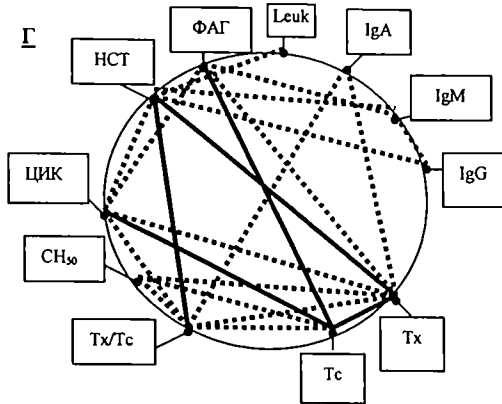
10.10.00г. вечером температура тела повысилась до $37,5^{\circ}\text{C}$, ухудшилось общее состояние ребенка. 11.10.00г. обратились в поликлинику по месту жительства, откуда были направлены в Республиканскую детскую клиническую больницу на госпитализацию. При поступлении: общее состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, лицо асимметрично за счет отека мягких тканей околоушной области слева. Определяется инфильтрат $3,5 \times 4$ см, плотный, неподвижный. Пальпация инфильтрата резко болезненна, кожа над ним гиперемирована, отмечается регионарная гипертермия.

Общий анализ крови при поступлении: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 108 г/л, тромбоциты $264 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $12,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 36 мм/ч, свертываемость – 4 мм/ч. Анализ мочи: белок – отрицательный, цвет – светло-желтый, прозрачная, кислотность – кислая, удельный вес – 1018. Произведен забор крови из локтевой вены на иммунологическое обследование 11.10.2000г.

IgA – 1.49, IgM – 2.59, IgG – 11.6 ЦИК – 59, НСТ – 0,56, ФАГ – 48, ТЛ – 57%, С – 3, Б/ос - 1

Произведена диагностическая пункция инфильтрата, получен гнойный экссудат. Под масочным наркозом произведено вскрытие абсцесса околоушной области слева, получен гнойный экссудат 8-10 мл. Назначена медикаментозная терапия (противовоспалительная, антибактериальная, десенсибилизирующая, общеукрепляющая). На фоне медикаментозной терапии назначен ликолипид по 0,001 мг 1 раз в день сублингвально в течении 10 дней.

15.10.00г. вечером температура тела нормализовалась. 17.10.00г. рана чистая, без гнояного отделяемого. В околоушной области слева отек спал, инфильтрат не пальпируется, рана зажила. Ребенок выписывается 21.10.00г. в удовлетворительном состоянии. На момент выписки общий анализ крови: эритроциты – $5,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 114 г/л, тромбоциты $264 \times 10^9/л$, лейкоциты – $9,3 \times 10^9/л$, СОЭ – 16 мм/ч, свертываемость – 4мм/ч. Анализ мочи: в пределах нормы. На момент выписки произведена контрольная иммунограмма: IgA – 1,21, IgM – 1,74, IgG – 14,5 ЦИК – 42, НСТ – 0,34, ФАГ – 44, ТЛ – 51%, С – 1, Б/ос - 0



Коэффициент корреляции между параметрами иммунного ответа	Вид линии	Коэффициент парной корреляции
0,50 – 0,75	<p> $T_x - IgA$ (0,50) $НСТ - IgG$ (0,51) $ФАГ - T_x$ (0,51) $T_x/T_c - ЦИК$ (0,52) $НСТ - IgM$ (0,57) $CH_{50} - T_c$ (0,60) $CH_{50} - T_x$ (0,61) $T_x/T_c - T_c$ (0,62) $ФАГ - IgM$ (0,64) $IgG - IgM$ (0,69) $Leuk - НСТ$ (0,69) $T_x/T_c - T_x$ (0,70) $T_x/T_c - CH_{50}$ (0,70) $НСТ - ЦИК$ (0,71) $T_x - ЦИК$ (0,73) </p>
0,80 – 1,00	—	<p> $T_x/T_c - IgA$ (0,76) $ЦИК - ФАГ$ (0,78) $ФАГ - T_c$ (0,82) $ЦИК - T_c$ (0,83) $НСТ - T_x$ (0,84) $T_c - T_x$ (0,87) $T_x/T_c - НСТ$ (0,89) </p>
<p>Примечание. Показатели с коэффициентами парной корреляции менее 0,50 не учитывались.</p>		

Рис.20. Корреляционный “портрет” параметров иммунной системы детей третьей группы.

Анализ корреляционных связей системы иммунитета после применения ликопида показал: корреляционные связи распределены равномерно между звеньями иммунного ответа, создавая картину гармонического взаимодействия структур.

Итак, картина корреляционных связей между показателями системы иммунитета у детей с лимфаденитами ЧЛО по структуре существенно

отличается от таковой в норме. Терапия ликопидом оказывает заметное влияние на перестройку структуры связей системы иммунитета.

4.5. Оценка эффективности лечения препаратом ликопид лимфаденитов ЧЛО у детей

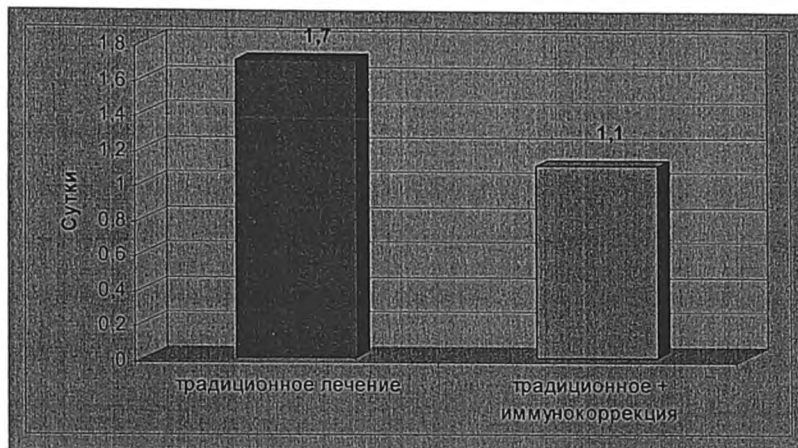


Рис.21. Продолжительность гипертермии при традиционном лечении и традиционном лечении + ликопид.

Как видно из рисунка 21, при традиционном лечении средняя продолжительность гипертермии у детей с лимфаденитами ЧЛО составила 1,7 суток, что на 35,3% больше, чем при традиционном лечении + ликопид.

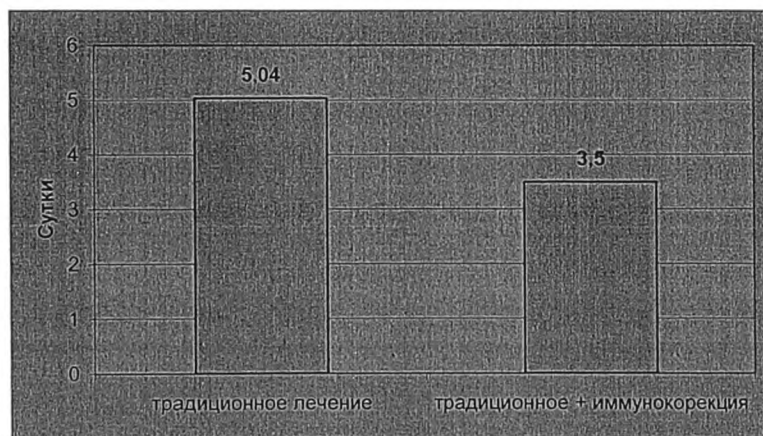


Рис.22. Сроки экссудации из операционной раны при традиционном методе лечения и традиционном лечении + ликопид.

Данные, представленные на рисунке 22, свидетельствуют о сокращении сроков экссудации из операционной раны у детей с лимфаденитами ЧЛО при традиционном методе лечения с введением препарата ликолипид на 30,6%.

При применении препарата ликолипид происходят стимуляция Т-клеточного ответа, нормализация функции макрофагов, снижение Ig M и увеличение титра IgA.

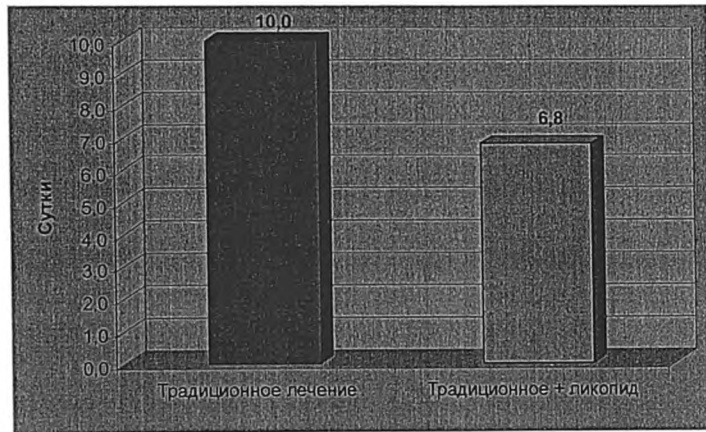


Рис.23. Сравнительная оценка сроков госпитализации детей с лимфаденитами ЧЛО при традиционном лечении и традиционном лечении + ликолипид.

Из данных, представленных на рисунке 23, видно, что койко-день сократился на 32,2% при применении препарата ликолипид на фоне традиционном лечения, что дает значительный экономический эффект, поскольку уменьшаются сроки лечения детей с лимфаденитами ЧЛО в стационаре.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время важной проблемой в стоматологии является повышение эффективности лечения больных с острыми гнойными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Основное значение в исходе воспалительного процесса в челюстно-лицевой области в значительной мере определяется состоянием иммунитета организма больного [1].

В последние годы не вызывает сомнений тесная патогенетическая связь между состоянием иммунной схемы и клиническим течением заболевания [36]. Снижение иммунологической реактивности у лиц с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области (ЧЛО) является одним из важных патогенетических факторов в развитии воспалительного процесса и увеличении сроков лечения [1, 2].

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни больных с лимфаденитами ЧЛО у детей за период с 1997г. по 2004г., изучены гистологические особенности лимфатических узлов у детей. Проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование общего и местного иммунитета у больных с данной патологией, оценена эффективность традиционного метода лечения, разработан метод иммунокоррекции нарушений иммунитета у данных больных.

Нами проведен ретроспективный анализ 799 историй болезней больных с лимфаденитами челюстно-лицевой области обоего пола в возрасте от 0 до 15 лет, из них 52,4 % мальчиков, 47,6% девочек. Чаще всего были выявлены лимфадениты ЧЛО невыясненной этиологии – 85,4 %, остальные 14,6;% имели этиологию одонтогенного характера. Чаще воспалительные процессы в лимфатических узлах возникали у детей в возрасте до 12 лет, что составило 50,7 %. Выявлена определенная зависимость между сезоном года и частотой возникновения лимфаденитов ЧЛО. По нашим данным, наибольший процент приходится на сезон «осень-зима», что составило 60. Чаще встречались

лимфадениты ЧЛО, что составило 48,8%. По локализации преобладали лимфадениты поднижнечелюстные – 67,4%.

В г.Уфе предприятия нефтехимической промышленности сконцентрированы в промышленной части города, 72% обратившихся больных в стационар являются жителями северной части города, что значительно превышает число пациентов, проживающих в экологически чистой части города - 28%. Это связано с тем, что численность населения г.Уфы превышает 1 млн. человек. Г. Уфа является крупным промышленным центром (нефтеперерабатывающая, нефтехимическая промышленность и т.д.), с неблагоприятной экологической обстановкой.

Для решения задач гистологического исследования в центральном патолого-анатомическом отделении (ЦПАО) г.Уфы, нами произведен забор материала контрольной группы у 10 детей, погибших преимущественно от травм по 5 случаев разных возрастных групп, в качестве контроля произведен забор гистологического материала у 5 взрослых, погибших преимущественно от травм.

Проведенное нами сравнительное гистологическое исследование лимфатических узлов показало, что лимфатические узлы ЧЛО у детей имели определенные особенности строения, отличающиеся от взрослых:

- лимфатическая ткань В-зависимых отделов лимфоузлов, имевшая выраженные признаки морфофункциональной незрелости – в первом возрастном периоде, претерпевала значительную структурную дифференцировку – в третьем возрастном периоде. Данное положение свидетельствует о том, что процесс созревания структур, ответственных за гуморальное звено иммуногенеза, наиболее активно развивается в первом возрастном периоде и практически завершен у детей третьего возрастного периода;
- наиболее выраженные признаки незрелости отмечены в структурах Т-зависимой лимфоидной ткани; при этом в первом возрастном периоде

практически не выявлены сколько-нибудь существенные изменения, которые могли бы свидетельствовать об активности процесса их созревания; только в третьем возрастном периоде отмечены признаки динамического развития и начальной структурной дифференцировки. Указанные особенности структурной гистологии могут свидетельствовать о значительном запаздывании созревания клеточного звена иммуногенеза от гуморального звена в общем возрастном аспекте развития лимфатических узлов данной локализации. В свою очередь, отсутствие параллелизма в созревании компонентов иммуногенеза должно проявляться несовершенством механизмов их взаимодействия;

значительное недоразвитие стромальных структур лимфатических узлов, выявленное во всех возрастных периодах у детей и подверженное достаточно равномерной тенденции к созреванию, было отмечено даже в третьем возрастном периоде. Такое состояние могло быть проявлением слабости барьерно-ограничительной функции лимфатических узлов данной локализации у детей разного возраста;

при несовершенстве морфофункциональной организации лимфатических узлов у детей отмечены признаки компенсаторного напряжения наиболее филогенетически старых звеньев иммуногенеза, а именно компонентов ретикулогистиоцитарной системы. При этом, чем более развиты были специализированные структуры лимфатических узлов с возрастом, тем менее рельефно выделялись компоненты неспецифического звена иммуногенеза;

типичное для регионарных к барьерным тканям и свойственное зрелым лимфатическим узлам у взрослых статическое функциональное напряжение специализированных структур (на фоновую антигенную стимуляцию) в незрелых лимфатических узлах у детей проявляется аналогичным состоянием компонентов неспецифической защиты.

По характеру проявления основных клинико-иммунологических нарушений все больные с лимфаденитами челюстно-лицевой области были распределены на 3 группы. Каждой группе детей лимфаденит ЧЛО имел разное клиническое течение.

В первую группу вошли условно здоровые дети, им проводилось иммунологическое обследование.

Во второй группе проводилось традиционное лечение.

В третьей группе назначалась иммунотерапия на фоне традиционного лечения.

Контрольную группу составили здоровых детей составила 55 человек.

Традиционное лечение больных состояло из предоперационной подготовки, хирургического вмешательства на первичном гнойном очаге, явившемся источником инфекции. Методика операции: под масочным наркозом производился разрез кожи в подчелюстной области, отступя на 1 см от края тела нижней челюсти длиной 1-1,5 см. Москитом тупо пройдены ткани до абсцесса. Производились вскрытие и кюретаж полости абсцесса с последующей обработкой полости 3% раствором перекиси водорода и водным раствором хлоргексидина. Дренирование операционной раны производилось перчаточной резиной с наложением асептической повязки.

Всем больным проводилась антибактериальная терапия. Назначался антибиотик широкого спектра действия (оксамп) в дозировке от 50 до 100 мг/кг веса. Также проводилась десенсибилизирующая терапия димедролом в дозировке 0,1 мл/год жизни.

Наши исследования показали, что у детей с лимфаденитами, по ряду причин, несостоятельна иммунная защита слизистой оболочки полости рта. Известно, что оптимальным механизмом, запускающим приток лейкоцитов к месту инфекции, являются липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки бактерий. Но ЛПС бактериальной стенки являются цитотоксичными. В Институте биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова

был разработан и подробно изучен препарат ликолипид, представляющий собой по своей структуре синтетический аналог основного фрагмента ЛПС клеточной стенки всех известных бактерий (мурамилпептида), сочетающих отсутствие токсичности с иммуномодулирующей активностью. Этот препарат и был взят нами в качестве иммуномодулятора в комплексное лечение детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области.

Многосторонний сравнительный анализ лечения, проводившегося по традиционной и с применением иммуномодулятора на фоне традиционной терапии, выявил значительные различия по результатам лечения и эффективности. Предложенный метод иммунокоррекции ликолипидом значительно сокращает сроки экссудации из ран на 30,6%, гипертермии – на 35,3%, койко-день - на 32,2%, что дает экономический эффект.

Анализ абсолютных значений иммунологических параметров больных, получавших лечение с ликолипидом, выявил стимуляцию Т-клеточного ответа, нормализацию функции макрофагов, снижение уровня Ig M и увеличение титра IgA, снижение содержания ЦИК, увеличение содержания комплемента.

Сравнивая стандартизированные показатели иммунологических параметров в группе больных, получавших традиционную терапию, и в группе с иммунокоррекцией ликолипидом, можно отметить, что по сравнению с группой, получавшей традиционную терапию, в группе с иммунокоррекцией ликолипидом, значение таких параметров иммунограммы, как ФАГ, НСТ, Ig, Т%, СН50, превышают границы доверительного интервала, что можно расценить как воздействие ликолипида, выражающееся в стимуляции антителогенеза, активации клеточного ответа и неспецифической резистентности.

При рассмотрении корреляционного «портрета», параметров иммунной системы больных лимфаденитом после иммунокорригирующей терапии ликолипидом и графического обозначения корреляционных связей между отдельными звеньями иммунного ответа обращает на себя внимание большое количество связей, образованных вследствие модулирующей активности

препарата. Корреляционные связи распределены равномерно между звеньями иммунного ответа, в целом создавая картину гармоничного взаимодействия структур. Терапия ликопидом оказывает заметное влияние на перестройку структуры связей системы иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. В городе с НХП дети чаще болеют лимфаденитами ЧЛО в промышленном районе (72% заболеваний в промышленном районе г. Уфы; 28% - в экологически благополучном районе).
2. Лимфаденит ЧЛО у детей в городе с НХП одонтогенной этиологии выявлен в 14,6% случаев, неодонтогенной в 85,4% случаев наблюдений; преобладают гнойные формы заболевания – 60,9%; по локализации чаще встречаются лимфадениты поднижнечелюстных лимфатических узлов – 67,4%. Лимфаденитом ЧЛО чаще болеют дети младшей возрастной группы (до 7 лет – 50,7%, от 8 до 11 лет - 38,7%, от 12 до 15 лет - 10,6%), что может быть связано с возрастной морфологической незрелостью лимфатических узлов.
3. Морфологическое строение исследованных лимфатических узлов у детей от 4 до 7 лет в городе с НХП соответствуют состоянию выраженной морфологической незрелости: лимфоидные фолликулы единичны, не имеют признаков дифференцировки на центральные и периферические отделы, т.е. без различимых центров бласттрансформации лимфоцитов, компоненты паракортикальной зоны не развиты, выявлено выраженное недоразвитие основных компонентов стромы лимфатических узлов – капсулы и трабекулы.
4. У детей, больных лимфаденитом ЧЛО, при традиционном методе лечения изменения в иммунной системе характеризуются дисбалансом клеточного ответа, дисиммуноглобулинемией, снижением общей резистентности организма.
5. Использование в комплексном лечении лимфаденита ЧЛО препарата ликопида вызывает стимуляцию антителогенеза, активацию клеточного ответа и неспецифической резистентности; препарат оказывает стимулирующий эффект на Т-клеточный ответ, на восстановление корреляционных связей между отдельными звеньями иммунитета, модулирует фагоцитарный захват и

метаболическую активность нейтрофилов, нормализует концентрацию иммуноглобулинов.

6. Применение ликопида в комплексном лечении лимфаденитов ЧЛЮ у детей приводит к более благоприятному клиническому течению заболевания: уменьшает длительность экссудации из послеоперационной раны и сроки гипертермии тела, сокращает сроки лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В регионах с неблагоприятными экологическими факторами окружающей среды, связанными с наличием нефтехимической промышленности, необходимо проведение диагностики иммунологических нарушений у больных детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области для последующей корректировки лечения.

2. Иммуномодулятор ликолипид отечественного производства необходимо включать в комплексное лечение детей, больных с лимфаденитами челюстно-лицевой области, так как этот препарат стимулирует Т-клеточный ответ, нормализует функцию макрофагов, снижает IgM и увеличивает титр IgA.

3. В комплексном лечении детей с лимфаденитами челюстно-лицевой области применяется ликолипид в дозировке 1 мг 1 раза в сутки сублингвально, ежедневно в течение 10 дней.

Список литературы

1. Адаптационно-физиологические функции клеточного и гуморального иммунитета у больных с флегмонами челюстно-лицевой области / Э. Юнусходжаев, Н.Н. Бажанов, Д.В. Белокриницкий, А.А. Телегин // Стоматология. - 1989. - № 2. - С. 23-27.
2. Активация работы иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях / И.Д. Понякина, Т.Г. Робустова, С.В. Лохвицкий [и др.] // Физиология человека. - 2001. – Т. 27, № 4. - С. 116-122.
3. Активация ядрышек лимфоцитов в культурах с добавлением предполагаемого аллергена в среду как способ диагностики аллергии / И.А. Быкова, А.А. Агаджанян, Г.В. Банченко, Г.И. Козинец // Клинич. лаб. диагностика. - 1999. - № 6. - С. 35-37.
4. Александрова, А.Н. Иммунодиагностика и лечение препаратами тимуса (тактивинном) иммунологической недостаточности у детей с ОРВИ и аллергией: Метод. рекомендации / А.Н. Александрова, В.Я. Арион, Н.Л. Елизарова. - М., 1990. – 22 с.
5. Алексеев, С.В. Современное состояние экологии детства и возможность устойчивого развития Российского общества / С.В. Алексеев // Рос. педиатр. журнал. – 1999. - № 3. – С. 8-11.
6. Алиев, Ф.Ш. Принципы мониторинга подземных вод в зоне воздействия нефтепроводов / Ф.Ш. Алиев // Экологическая экспертиза. – 1999. - № 3. - С. 53-57.
7. Алиева, В.А. Влияние загрязнения атмосферы на здоровье детей / В.А. Алиева, В.П. Андреева // Гигиена и санитария. - 1996. - № 4. - С. 26.
8. Алиева, В.А. Физическое развитие, гематологический и энзиматический статус школьников южного города с химической и нефтехимической промышленностью / В.А. Алиева, В.П. Андреева // Гигиена и санитария. - 1990. - № 7. - С. 40-43.
9. Анализ состояния полости рта и зубов с учетом некоторых социально-

- гигиенических факторов / И.Н. Авраменко, В.Н. Чернов, Ю.Г. Максимова [и др.] // Материалы 61-й научной конференции студентов и молодых ученых Башкирского государственного медицинского университета. - Уфа, 1996. - Ч. 2. - С. 55-56.
10. Андаржанов, Ф.К. О роли социально-биологических факторов в формировании психического дизонтогенеза / Ф.К. Андаржанов, Ю.М. Николаев // Актуальные проблемы современной психиатрии и наркологии: сб. матер. науч.-практ. конф., посв. 100-летию юбилею Респ. психиатр. больницы № 1 М-ва здравоохранения Респ. Башкортостан / под ред. А.Х. Турьянова, М.Н. Красильниковой, В.Т. Пурика. - Уфа, 1994.- С. 12-14.
11. Андропова, Т.М. Иммуномодулятор Ликопид: современный подход к лечению заболеваний инфекционной природы / Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин // Медицинская картотека МиР'а. - 1999. - № 1. - С. 23-25.
12. Андропова, Т.М. Ликопид новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор / Т.М. Андропова, Б.В. Пинегин // Медицинская картотека МиР'а. - 1999. - № 4. - С. 22-27.
13. Апоптоз нейтрофилов / А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.И. Заславская [и др.] // Иммунология. - 1999. - № 6. - С. 11-20.
14. Априкян, В.С. Повышение под влиянием миелопептида-3 антигенпредставляющей функции РГ макрофагов / В.С. Априкян, А.А. Михайлова, Р.В. Петров // Иммунология. - 2000. - № 2. - С. 21-23.
15. Арион, В.Я. Принципы иммунокорректирующей терапии препаратом тимуса - тактивин / В.Я. Арион, И.Ф. Иванушкин // Хирургия. - 1994. - № 11. - С. 44-48.
16. Артюшкевич, А.С. Воспалительные заболевания и травмы челюстно-лицевой области / А.С. Артюшкевич, А.А. Герасимчук, И.Н. Ковальчук. - Минск: Беларусь., 2001. - 254 с.

17. Арцимович, Н.Г. Адамантаны – лекарства XXI века / Н.Г. Арцимович, Т.С. Галушина, Т.А. Фадеева // *Int. J. Immunorehabil.* - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 54-60.
18. Бажанов, Н.Н. Итоги обсуждения классификации острых одонтогенных воспалительных заболеваний / Н.Н. Бажанов, М.М. Соловьев, В.В. Рогинский // *Стоматология.* – 1990. - № 3. - С. 87 - 89.
19. Бажанов, Н.Н. Фагоцитоз при острых воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, М.Б. Ларская, М.Г. Александров // *Специализированная медицинская помощь: современные проблемы её интеграции.* - М., 1986. - С. 143–146.
20. Байшулаков, А.А. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении больных с одонтогенными воспалительными заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1990. – 190 с.
21. Беклемишев, Н.Д. Аллергия, иммунитет и иммунокоррекция. – Алма-Аты, 1995. – 123 с.
22. Беклемишев, Н.Д. Положительные обратные связи в механизмах иммунного ответа: обзор / Н.Д. Беклемишев // *Иммунология.* - 1998. - № 5. - С. 15-22.
23. Белякова, С.В. Нарушения репродуктивной функции у работниц резинового производства / С.В. Белякова, Л.И. Ременник, Л.Г. Соленова // *Гигиена труда и профзаболеваний.* - 1989. - № 11. - С. 36-38.
24. Бердник, О.В. Физическое развитие детей как критерий качества окружающей среды / О.В. Бердник, Л.В. Серых // *Гигиена населенных мест.* - М., 1997. - Вып. 26. - С. 8-12.
25. Блохина, С.И. К вопросу о профилактике врожденной челюстно-лицевой патологии / С.И. Блохина, А.В. Калюш // *Детская стоматология.* – 1999. - № 2. – С. 32-37.
26. Борисова, А.М. Влияние новых иммунокорректоров ликопида и полиоксидония на клинико-иммунологические показатели больных

- хроническим бронхитом / А.М. Борисова, Н.Х. Сетдикова, Л.В. Лактионова // Сборник трудов 1-ой Национальной конференции РААКИ. – М., 1997. - С. 450.
- 27.Брискин, Б.С. Иммунологические и клинические аспекты антибактериальной терапии перитонита / Б.С. Брискин, З.И. Савченко, Н.Н. Хачатрян // Московский медицинский стоматологический институт – 75: сб. статей. - М., 1997. – С. 171–2.
- 28.Вельтищев, Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней: лекция для врачей. - М., 1994. – 67 с. (Приложение к журн. «Рос. вестн. перинатологии и педиатрии»).
- 29.Вельтищев, Ю.Е. О значении методов лабораторной диагностики для профилактической (превентивной) педиатрии / Ю.Е. Вельтищев, Э.А. Юрьева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2000. – Т. 45, № 5. - С. 6-14.
- 30.Вельтищев, Ю.Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма / Ю.Е. Вельтищев // Вопр. охраны материнства и детства. - 1989. - № 10. - С. 3-12.
- 31.Вельтищев, Ю.Е. Особенности клинической лабораторной диагностики в детском возрасте / Ю.Е. Вельтищев // Клинич. лаб. диагностика. - 1998. - № 4. -С. 25-32.
- 32.Вельтищев, Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России / Ю.Е. Вельтищев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2000. – Т. 45, № 1. - С. 5-9.
- 33.Вельтищев, Ю.Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей / Ю.Е. Вельтищев // Рос. педиатр. журнал. - 1999. - № 3. - С. 7-8.
- 34.Владимиров, В.В. Экологические проблемы антропогенного воздействия на городскую среду / В.В. Владимиров, В.В. Алексанина // Охрана

- природы и воспроизводство природных ресурсов. - М., 1998. - Т. 22. - С. 43-106.
35. Влияние миелопептида-3 на экспрессию молекул CD11B, CD16 и CD95 нейтрофильными гранулоцитами у детей с гнойно-септическими заболеваниями / Н.В. Колесникова, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, В.А. Тараканов // Иммунология. - 1999. - № 3. - С. 41-43.
36. Воложин, А.И. Роль реактивности организма в выборе стратегии и тактики лечения острых воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / А.И. Воложин // Стоматология. - 1996. - Спец. вып. - С. 49.
37. Воложин, А.И. Экспериментальное обоснование применения тактивина у больных и ИДС при лечении периапикального воспаления / А.И. Воложин, В.Я. Арион, Г.В. Зырянов // Патологическая физиология. - 1994. - № 6. - С. 31.
38. Воложнин, А.И. Нормативные показатели местного и общего иммунитета у практически здоровых детей / А.И. Воложнин, М.С. Иванова // Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у детей: тез. респ. науч.-практ. конф. детских стоматологов. – Уфа, 1992. – С. 38.
39. Воспалительные заболевания в челюстно-лицевой области у детей / под ред. В.В. Рогинского. - М.: Детстомиздат, 1998. – 255 с.
40. Восстановительное лечение часто болеющих детей с иммунными дефектами и железодефицитом в промышленном городе / Ф.Г. Садыков, Л.Ф. Латыпова, Ф.К. Андаржанов [и др.] // Проблемы клинической медицины: матер. конф. - Уфа, 1998. - С. 23-29
41. Гаврилова, О.А. Состояние кислотно-основного равновесия в полости рта у детей / О.А. Гаврилова, В.А. Румянцев, С.А. Зюзькова // Стоматология и здоровье ребенка: тез. докл. Первой Респ. конф. - М., 1996. – С. 28 – 29.
42. Галушина, Т.С. Исследование роли нейротропного препарата Бромантана в регуляции гуморального иммунитета / Т.С. Галушина, Т.А. Фадеева, Н.Г. Арцимович // Иммунология. - 1996. - № 4. - С. 31-34.

43. Галушина, Т.С. Роль нейротропных адамантансодержащих соединений в регуляции иммунитета: дис. ... канд. биол. наук. - М., 1994. - 138 с.
44. Галушина, Т.С. Экспериментальная оценка роли нового нейротропного препарата Бромантана в регуляции клеточного иммунитета / Т.С. Галушина, Т.А. Фадеева, Н.Г. Арцимович // Иммунология. - 1996. - №4. - С. 28-30.
45. Галяпин, А.С. Клинико-иммунологическая оценка и прогнозирование тяжести течения острой одонтогенной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киев., 1987. - 21 с.
46. Гигиеническая оценка воздуха рабочей зоны и селитебной территории при производстве асбестового картона / В.В. Рыжов, С.В. Кашанский, Н.С. Манакова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. - 2000. - № 11. - С. 37-39.
47. Голощапов, Н.М. Новый иммуномодулятор Диуцифон (научно-клинические данные). - Новгород, 1991. - 170 с.
48. Государственный доклад о состоянии окружающей природной среды Республики Башкортостан в 2003 году / Гос. комитет РБ по охране окружающей среды. - Уфа, 2004. - 256 с.
49. Водолацкий, М.П. Этиология врожденной патологии челюстно-лицевой области в Ставропольском крае / М.П. Водолацкий, Б.Г. Бабанина // Стоматологическое здоровье ребенка: тез. третьей общерос. науч.-практ. конф. дет. стоматологов. - М., 2000. - С. 57.
50. Гуркова, Э.А. Этиология неodontогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области у детей / Э.А. Гуркова, Л.В. Макаренкова // Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: тез. докл. II Всесоюз. конф. - М., 1988. - С. 103-104.
51. Даутов, Ф.Ф. Влияние окружающей среды на микроциркуляцию / Ф.Ф. Даутов, Ф.Р. Сайфуллина // Экология, труд, здоровье. Взгляд в XXI век: матер. докл. Всерос. науч.-практ. конф. - Уфа, 1999. - Ч. 2. - С. 142.

52. Даутов, Ф.Ф. Влияние факторов окружающей среды на физическое развитие детей дошкольного возраста / Ф.Ф. Даутов, А.И. Лысенко, А.Х. Яруллин // Гигиена и санитария. - 2001. - № 6. - С. 49-52.
53. Даутов, Ф.Ф. Состояние здоровья детей дошкольного возраста на территории риска / Ф.Ф. Даутов, А.И. Лысенко, Р.Ф. Хакимова // Экология, труд, здоровье. Взгляд в XXI век: матер. докл. Всерос. науч.-практ. конф. - Уфа, 1999. - Ч. 2. - С. 140-142
54. Дейгин, В.И. Создание нового поколения пептидных лекарственных препаратов для стимуляции и супрессии иммунитета и гемопоэза: дис. ... д-ра биол. наук. - М., 2000. - 252 с.
55. Деформируемость эритроцитов как показатель тяжести течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.Ю. Кассин, В.В. Платонова [и др.] // Новое в стоматологии. - 2004. - № 4. - С.85, 87.
56. Дмитриева, П.А. Особенности возбудителей различных воспалительных процессов в челюстно-лицевой области / П.А. Дмитриева, В.Д. Хазанова // Стоматология. - 1997. - № 2. - С. 29-31.
57. Елькова, Н.Л. Клинико-лабораторная характеристика и диагностика острого одонтогенного сепсиса / Н.Л. Елькова, Л.Д. Корчинова, Т.М. Кобцева // Стоматология. - 1996. - Т. 75, № 2. - С. 37-39.
58. Ермакова, Н.Г. Иммунные механизмы в патогенезе хронических воспалительных заболеваний / Н.Г. Ермакова, В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков // Вестн. новых мед. технологий. - 1999. - Т. 6, № 2. - С. 62-64.
59. Естественная колонизация буккального эпителия у детей с аллергическими заболеваниями / А.Н. Маянский, М.А. Абаджиди, И.В. Маянская [и др.] // Рос. педиатр. журнал. - 1999. - № 3. - С. 47-49.
60. Забелин, А.С. Синдром эндогенной интоксикации у больных флегмонами лица и шеи: метод. пособие для врачей / А.С. Забелин, А.Г. Шаргородский, В.А. Милягин. - Смоленск, 1997. - 30 с.

61. Завада, И.Г. Содержание и концентрационные соотношения иммуноглобулинов крови при воспалительных процессах челюстно-лицевой области / И.Г. Завада, Н.В. Михлин, В.П. Зуев // *Стоматология*. - 1984. - № 2. - С. 29-31.
62. Захаров, Ю.С. Динамика факторов гуморального иммунитета у больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области / Ю.С. Захаров, Г.П. Рузин // *Стоматология*. - 1994. - № 4. - С. 31-32.
63. Зулькарнаев, Т.Р. физическое развитие детей г. Уфы в районах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха / Т.Р. Зулькарнаев, Л.Б. Овсянникова, Х.З. Шубина // *Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова*. - М., 2003. - С. 137-140.
64. Иванов, В.Д. Сравнительный анализ аллергозаболеваемости детского населения г. Москвы / В.Д. Иванов, Е.А. Смагина // *Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова*. - М., 2003. - С. 23-25.
65. Имунофан-пептидный препарат нового поколения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний: свойства, область применения / В.И. Покровский, В.В. Лебедев, Т.М. Шелепова [и др.] // *Практикующий врач*. - 1998. - № 12. - С. 14-15.
66. К механизму действия гормонов тимуса / И.С. Никольский, Г.А. Замотаева, С.В. Мартыненко [и др.] // *Иммунология*. - 1998. - № 6. - С. 81-82.
67. Казимирский, В.А. Клинико-иммунологическая диагностика, прогнозирование и контроль лечения одонтогенных абсцессов, флегмон, лимфаденитов / В.А. Казимирский, В.М. Шаргородский, М.И. Осокина // *Стоматология*. - 1996. - Спец. вып. - С. 60.

68. Камзалакова, Н.И. Иммунокоррекция в комплексном лечении гнойной хирургической инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Красноярск, 1990. - 19 с.
69. Качество здоровья детей дошкольного возраста в промышленном городе / А.В. Хамадуллина, А.В. Эткина, Е.В. Покшубина [и др.] // Организация стоматологической службы и подготовка стоматологических кадров в Республике Башкортостан: матер. науч.-практ. конф., посв. XX-летию стоматологического факультета. - 1996. - Ч. 2. - С. 294-298.
70. Клинико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков челюстно-лицевой области на территории Волгограда и Волгоградской области / В.И. Исмаилова, Л.К. Квартовкина, И.В. Фоменко, А.Л. Касаткина // Стоматологическое здоровье ребенка: тез. третьей общерос. науч.-практ. конф. дет. стоматологов. - М., 2000. - С. 12.
71. Клинико-иммунологическая эффективность ликопида в комплексном лечении тяжелых ожоговых больных / А.Н. Бондаренко, Т.А. Пылева, Н.П. Капранова [и др.] // Int. J. Immunorehabil. - 1998. - № 8. - С. 108.
72. Ковальчук, Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуоцитокнины в локальной иммунокоррекции / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Int. J. Immunorehabil. - 1997. - № 6. - С. 58-60.
73. Комплексное лечение больных прогрессирующими флегмонами челюстно-лицевой области / А.Г. Шаргородский, А.С. Забелин, Г.Г. Фёдорова, В.А. Барановский // Стоматология. - 1998. - Т. 77, № 2. - С. 32-34.
74. Краснопевцев, В.М. Некоторые гигиенические аспекты охраны окружающей среды / В.М. Краснопевцев, Ю.Я. Ноаров, А.Б. Истомин // Гигиена: Экспресс информация. - М., 1997. - Вып. 11. - С.21.
75. Куваева, И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. - М., 1991. - 240 с.

76. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция (Руководство для врачей) / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. - М., 1990. - 591 с.
77. Куракин, А.В. Возможности использования клинического анализа крови для прогноза течения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области / А.В. Куракин, О.И. Кузнецова, Д.Г. Мещеряков // Стоматология. - 1991. - № 1. - С. 34.
78. Лебедев, К.А. Клинический анализ крови с определением субпопуляций лимфоцитов и возможные ошибки при его интерпретации / К.А. Лебедев // Физиология человека. - 2001. - Т. 27, № 4. - С. 104-109.
79. Лебедев, К.А. Новый этап в постановке иммунограммы человека - визуальный стрептавидин-биотиновый метод / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина, Н.В. Казаченко // Физиология человека. - 2001. - Т. 27, № 1. - С. 134-139.
80. Лебедев, К.А. Физиологические механизмы воспаления и атопическая аллергия / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Физиология человека. - 2000. - Т. 26, № 6. - С. 82-86.
81. Лимфаденопатии: рук-во для врачей / под ред. В.И. Никуличевой. - Уфа, 2001. - 264 с.
82. Лучевые методы диагностики воспалительных заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / В.И. Авраменко, Д.Х. Амирова, И.Н. Авраменко [и др.] // Теоретические и клинические вопросы челюстно-лицевой хирургии: сб. науч. тр. - Уфа, 1998. - Т. 1. - С. 36-39.
83. Лютиков, С.Н. Вирусологические аспекты острого неспецифического лимфаденита челюстно-лицевой области у детей / С.Н. Лютиков // Пленарная научно-практическая конференция стоматологов: тез. докл. - Ижевск, 1992. - Ч. 1. - С. 76.
84. Макеева, И.М. Влияние экологических факторов на состояние органов и тканей полости рта у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1992. - 22 с.

85. Максимовский, Ю.М. Состояние иммунитета при хроническом верхушечном периодонтите и влияние иммуномодуляции на его течение / Ю.М. Максимовский, Т.Т. Робустова, А.В. Митронин // Стоматология. - 1988. - № 5. - С. 21-23.
86. Методические рекомендации № 96/181 / Б.В. Пинегин, В.В. Яздовский, А.М. Борисов [и др.]. - М., 2000. - 16 с.
87. Методические указания по оценке иммунотоксического действия фармакологических веществ / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханов, А.С. Иванова [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2000. - С. 33-38.
88. Методическое руководство по статистическому анализу гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.Г. Барт, Д.Ю. Мадай, В.Н. Балин, В.А. Барт. – СПб.: изд-во Военно-Медицинской Академии, 2000. – 23 с.
89. Миронов, А.Ю. Видовой и количественный показатели микрофлоры во флегмонах челюстно-лицевой области / А.Ю. Миронов, Е.П. Пашков, Е.М. Черноглазов // Стоматология. - 1998. - № 5. - С. 42-43.
90. Митюк, И.И. Иммунологические изменения у больных с гнойными заболеваниями челюстно-лицевой области, леченные димексидом / И.И. Митюк, А.Д. Виригина, В.Р. Шевчук // Всесоюз. науч.- практ. конф., Москва, 19-22 апр. 1997. - М., 1997. - Ч. 1. - С. 83-85.
91. Морфологические особенности лимфоидных структур у новорожденных детей / Г.Г. Аминова, Д.Е. Григоренко, А.К. Русина, Л.М. Ерофеева // Морфология. - 2000. – Т. 118, № 6. - С. 53-56.
92. Мухаметова, Е.Ш. Обоснование комплексной профилактики стоматологических заболеваний у детей дошкольного возраста, проживающих в городе с развитой нефтехимической промышленностью: дис. ... канд. мед. наук. - Казань, 1992. - 209 с.

93. Несмеянов, В.А. Клеточные и молекулярные основы биологической активности мурамилдипептидов / В.А. Несмеянов // Тезисы докладов I съезда иммунологов России. - Новосибирск, 1992. - С. 328.
94. Нестерова, И.В. Влияние миелопептидов на функционирование нейтрофильных гранулоцитов / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6, № 1. - С. 70-80.
95. Нестерова, И.В. Иммуномодулирующие эффекты ликопида при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова // Иммунология. - 1999. - № 6. - С. 60-61.
96. Нестерова, И.В. Ликопид в программе иммунореабилитации детей, больных муковисцидозом / И.В. Нестерова, С.А. Шадрин, А.В. Баюкина // Иммунология. - 2000. - № 1. - С. 42-46.
97. Нестерова, И.В. Сравнительное изучение иммунорегуляторной активности миелопида и входящих в его состав гексапептидов МП-1 и МП-2 при экспериментальном иммунодефиците по системе непрофильных гранулоцитов / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, М.А. Светличная // Иммунология. - 2000. - № 2. - С. 26-30.
98. Нестерова, И.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов: обзор / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т. 44, № 2. - С. 43-47.
99. Никифорова, И.И. Острые неспецифические лимфадениты челюстно-лицевой области и шеи у детей (клинико-анатомические исследования): дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 195 с.
100. Новые аспекты клинического применения Ликопида при заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета / Б.В. Пинегин, Л.М. Ханухова, О.Ф. Рабинович, Т.М. Андропова // Мед. иммунология. - 1999. - № 3-4. - С. 127-128.

101. Овсянникова, Л.Б. Медико-демографические проблемы населения промышленного города / Л.Б. Овсянникова // Муниципальному учреждению клинической больницы № 5 – 40 лет: сб. науч. тр. – М., 2000. – С. 42-44.
102. Опыт применения иммуномодулятора ликопида при язвенной болезни / Н.В. Кирика, Н.И. Бодруг, И.В. Буторов [и др.] // Клинич. медицина. – 2003. - № 11. – С. 59-62.
103. Организация оздоровления детей с заболеваниями органов дыхания в промышленном городе / А.В. Хамадуллина, З.Х. Рамазанова, Л.П. Смирнова [и др.] // Седьмой национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1997. – С. 19.
104. Особенности реакции различных функциональных зон тимуса и лимфоидной ткани селезенки мышей на гамма-облучение / М.Р. Сапин, Л.М. Ерофеева, Д.Е. Григоренко, Б.С. Федоренко // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1998. – Т. 125, № 4. - С. 469-473.
105. Особенности состояния здоровья населения в районе размещения башкирского биохимкомбината / И.Г. Абдулнагимов, Р.А. Сулейманов, Д.Д. Пролыгина, И.М. Байкина // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова. – М., 2003. – С. 86-88.
106. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодулина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / У.Т. Бахриев, В.Ф. Гариб, И. Худояров, Т.А. Петрова // Новое в стоматологии. - 2001. - № 4. - С. 87-88.
107. Оценка риска ухудшения состояния здоровья населения в связи с воздействием факторов окружающей среды / А.А. Королев, В.Р. Кучма, С.Р. Гильденскиольд [и др.] // Гигиена и санитария. - 1994. - № 2. - С. 1-13.

108. Оценка состояния здоровья трудоспособного населения крупных промцентров РБ / Н.Ф. Фаттахова, Н.Ф. Чанышева, Р.З. Мустаев, З.Ф. Сабирова // Материалы 61-й научной конференции студентов и молодых ученых Башкирского государственного медицинского университета. - Уфа, 1996. - Ч. 2. - С. 51-52.
109. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков, Н.Г. Ермакова, С.В. Шашлов // Архив патологии. - 1998. – Т. 60, № 1. - С. 34-38.
110. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты: обзор / А.Н. Маянский, А.Н. Бурков, Д.Г. Астафьев, С.П. Рассанов // Клинич. медицина. -1998. – Т. 76, № 12. - С. 19-25.
111. Першин, С.Е. Оценка здоровья населения, находящегося под влиянием выбросов алюминиевого завода / С.Е. Першин // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова. – М., 2003. – С. 157-159.
112. Петров, Р.В. Вклад иммунологии в развитие медико-биологических дисциплин / Р.В. Петров // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 4-9.
113. Петров, Р.В. Основы иммунитета и иммунная биотехнология / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов // Вестн. Рос. АМН. - 2000. - № 11. - С. 18-21.
114. Петрова, Л.Я. Иммуногенетическая характеристика больных хроническим гнойным средним отитом / Л.Я. Петрова // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. - 1982. - № 2. - С. 20-24.
115. Пинегин, Б.В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов / Б.В. Пинегин, Т.В. Латышева // Лечащий врач. - 2001. - № 3. - С. 48–50.
116. Пинегин, Б.В. Механизм действия и клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Современные проблемы аллергологии,

- иммунологии и иммунофармакологии: тр. 4-го Конгр. РААКИ. - М., 2001. - Т. 1. - С. 334-348.
117. Пинегин, Б.В. Определение естественных антител к М-ацетил-глюкозаминил- N-ацетилмурамилдипептиду в сыворотке крови здоровых людей / Б.В. Пинегин, А.В. Кулаков, Е.А. Макаров // Иммунология. – 1995. - № 1. – С. 42-43.
118. Пинелис, И.С. Состояние системы иммунитета и гемостаза у детей с врожденными расщелинами неба, методы коррекции / И.С. Пинелис // Актуальные вопросы реабилитации детей с врожденными пороками развития челюстно-лицевой области. – Чита, 1993. – С. 77–78.
119. Пляскина, И.В. Эколого-гигиеническая характеристика и состояние здоровья детского населения центрального региона / И.В. Пляскина // Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний: матер. докл. Всероссийской научн. конф. – М., 2003. – С. 197.
120. Показания к применению тактивина в комплексном лечении флегмон челюстно-лицевой области / В.Ю. Дробышев, А.И. Воложин, В.С. Агапов, Т.И. Сашкина // Стоматология. – 1996. –Т. 75, № 4. - С. 27-28.
121. Полиоксидоний - препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов [и др.] // Иммунология. - 2000. - № 5. - С. 24-28.
122. Пороки развития новорожденных / А.А. Гумеров, Р.Ш. Арсланов, Г.Г. Латыпова [и др.] // Тезисы Республиканской научно-практической конференции. – Стерлитамак, 1997. - С. 11-12.
123. Предболезненные изменения организма в регионах нефтехимии / З.Ф. Сабирава, Н.Ф. Фаттахова, Н.Ф. Чанышева, Р.М. Сабирава // Гигиена и санитария. - 2004. - № 6. - С. 53-54.
124. Применение глюкозаминилмурамилдипептида для профилактики и лечения послеоперационных инфекционных осложнений, а также гнойно-

- септических процессов у хирургических больных / Т.Л. Щельцына, А.А. Бутаков [и др.] // Иммунология. - 1993. - № 2. - С. 47-53.
125. Применение тималина при лечении тяжелых форм воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / М.М. Соловьев, Т.М. Алехова, И.И. Гринцевич [и др.] // Стоматология. - 1984. - № 3. - С. 19-26.
126. Принципы этапной последовательной направленной пролонгированной иммунокоррекции у детей со вторичными иммунодефицитными состояниями / И.В. Нестерова, Л.Н. Кокова, Т.А. Пылева, С.К. Зацаринная // Педиатрия. - 1998. - № 6. - С. 69-72.
127. Проблема диагностики анаэробной инфекции и дисбактериоза в клинической стоматологии / М.Т. Александров, Н.Н. Бажанов, А.А. Воробьев [и др.] // Вестн. Рос. АМН. - 1999. - № 12. - С. 13-18.
128. Ревич, Б.А. Загрязнение атмосферного воздуха городов и уровень здоровья детского населения / Б.А. Ревич // Рабочие доклады Центра демографии и экологии человека. – М., 1998. - Вып. 11. – С. 51.
129. Ревич, Б.А. Здоровье населения в контексте загрязнения окружающей среды / Б.А. Ревич // Экологический вестник. – 1993. - № 2. – С. 11-15.
130. Ревич, Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. – 1990. – № 4. - С. 28–33.
131. Ретроспективный анализ эпидемиологической, экологической и санаторно-гигиенической ситуации в г. Уфе в период загрязнения водопроводной воды экотоксикантами (1990г.). Методические аспекты поведения эпидемиологического исследования по химическому составу водопроводной воды на население г. Уфы / Ш.З. Загидуллин, А.Х. Турьянова, А.А. Хисамутдинова [и др.] // Актуальные проблемы клинической токсикологии и методы детоксикации организма: матер. 1-й респ. науч.-практ. конф. - Уфа, 1997. - С. 270-275.
132. Ретроспективный анализ эпидемиологической, экологической и

- санаторно-гигиенической ситуации в г. Уфе в период загрязнения водопроводной воды экотоксикантами (1990г.). Оценка населением различных районов г. Уфы состояния своего здоровья и факторов на него влияющих / З.Я. Муртазин, И.М. Загидуллин, А.Х. Турьянов [и др.] // Актуальные проблемы клинической токсикологии и методы детоксикации организма: матер. 1-ой респ. науч.-практ. конф., 18-19 дек. 1997 г. - Уфа, 1997. - С. 276-277.
133. Ретроспективный анализ эпидемиологической, экологической и санаторно-гигиенической ситуации в г. Уфе в период загрязнения водопроводной воды экотоксикантами (1990г.). Эпидемиологическая характеристика некоторых параметров состояния здоровья и заболеваемости населения, г. Уфы после техногенной аварии / В.М. Тимербулатов, А.Х. Турьянов, Р.А. Хисамутдинов [и др.] // Актуальные проблемы клинической токсикологии и методы детоксикации организма: матер. 1-й респ. науч.-практ. конф. - Уфа, 1997. - С. 278-279.
134. Рождаемость, смертность, воспроизводство населения / З.Ф. Сабирова, Е.Н. Мурысева, Я.Н. Аскарова [и др.] // Проблемы теоретической медицины: матер. конф., посв. 65-летию БГМУ. - Уфа, 1997. - С. 70-73.
135. Роль молекулярно-биохимических подходов в развитии иммунологии и иммунофармакологии / Е.С. Северин, Е.Ю. Москалева, Е.Е. Зотова [и др.] // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: тр. 4-го Конгресса РААКИ. - М., 2001. - Т. 1. - С. 96-70.
136. Сабирова, З.Ф. Влияние загрязнения атмосферного воздуха в регионах нефтепереработки, нефтехимии, химии на смертность населения / З.Ф. Сабирова // Гигиена и санитария. - 1999.-№ 5.-С. 15-17.
137. Сабирова, З.Ф. Оценка смертности населения в регионах нефтехимии / З.Ф. Сабирова // Здравоохр. Рос. Федерации. - 2000. - № 2. -

С. 39-41.

138. Сабилова, З.Ф. Региональные особенности социально-гигиенического мониторинга в регионах нефтехимии / З.Ф. Сабилова, Н.Ф. Фаттахова, Г. И. Некрасова // Гигиена и санитария. - 2004. - № 5. - С. 59-60.
139. Сабилова, З.Ф. Состояние здоровья детей в зависимости от экологии района проживания / З.Ф. Сабилова // Педиатрия. - 2001. - № 2. - С. 110-111.
140. Сабилова, З.Ф. Антропогенное загрязнение атмосферного воздуха и состояние здоровья детского населения / З.Ф. Сабилова // Химическая и биологическая безопасность. – 2002. - № 2. – С. 22-26.
141. Сабилова, З.Ф. Оценка и прогноз комбинированного и комплексного влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения / З.Ф. Сабилова, Н.Ф. Фаттахова, М.А. Пинигин // Народонаселение. – 2002. - № 6. – С. 9-13.
142. Савченков, М.Ф. Выявление зависимости между загрязнением атмосферного воздуха и состоянием здоровья населения в экологически неблагоприятных территориях на примере г. Братска / М.Ф. Савченко, А.Б. Гаськов // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова. – М., 2003. – С. 162-165.
143. Сапин, М.Р. Анатомия и физиология человека (с возрастными особенностями детского организма) / М.Р. Сапин, В.И. Сивоглазов. – М.: Изд. Академ., 2002. – 448 с.
144. Сапин, М.Р. Иммунная система и иммунодефицит: обзор / М.Р. Сапин // Клинич. медицина. - 1999. – Т. 77, № 1. - С. 5-11.
145. Сапин, М.Р. Иммунная система человека / М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген. - М., 1996. - 302 с.

146. Семенова, В.В. Прогноз влияния Санкт-Петербургской кольцевой автомобильной дороги на здоровье населения / В.В. Семенова, В.Я. Соболев, О.И. Копытеннова // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова. – М., 2003. – С. 165-168.
147. Серкова, Н.А. Использование нового отечественного иммуномодулятора ликопида для снижения сезонной заболеваемости / Н.А. Серкова, И.Л. Серков, А.В. Кулаков // Иммунология. - 2000. - № 3. - С. 62–63.
148. Сидоренко, Г.И. Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения / Г.И. Сидоренко, Г.И. Румянцев, С.М. Новиков // Гигиена и санитария. - 1998. - № 4. - С. 3-8.
149. Сидоренко, Г.И. Методология изучения состояния здоровья населения / Г.И. Сидоренко, Н. Кутепов // Гигиена и санитария. - 1998. - № 4. - С. 35-39.
150. Сидоренко, Г.И. Новые научные технологии в экологии человека и гигиене окружающей среда / Г.И. Сидоренко, С.М. Новиков // Вестн. Рос. АМН. - 1999. - № 9. - С. 14-17.
151. Сидоренко, Г.И. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге XXI века / Г.И. Сидоренко, С.М. Новиков // Гигиена и санитария. - 1999. - № 5. - С. 3-6.
152. Сидоренко, Г.И. Проблемы изучения и оценки состояния здоровья населения / Г.И. Сидоренко, Е.Н. Кутепов // Гигиена и санитария. - 1994. - № 8. - С. 33-36.
153. Скрипко, И.В. Особенности заболеваемости детей, проживающих в районе размещения газо-химического комплекса: медико-экологическая реабилитация / И.В. Скрипко, Н.Л. Сетко // Актуальные проблемы

- профилактики неинфекционных заболеваний: матер. докл. Всерос. науч. конф. – М., 2003. – С. 221.
154. Сливина, Л.П. Загрязнение атмосферного воздуха и заболеваемость детей раннего возраста / Л.П. Сливина, Л.К. Квартовкина // Теоретические основы и практические решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха, посвященной столетию со дня рождения академика РАМН В.А. Рязанова. – М., 2003. – С. 170-173.
155. Смулевич, В.Б. Производственные канцерогены и здоровье населения / В.Б. Смулевич, Л.Г. Соленова // Гигиена и санитария. - 1997. - № 4. - С. 22-25.
156. Смулевич, В.Б. Факторы онкологического риска у детей / В.Б. Смулевич, Л.Г. Соленова, С.В. Белякова // Рос. онколог. журнал. – 2001. - № 3. – С. 43-44.
157. Содержание тяжелых металлов в биосредах матери и ребенка как критерий интенсивности техногенной нагрузки на организм / Э.Н. Ахмадеева, Э.М. Хамидуллина, С.А. Маажанова [и др.] // Экологические проблемы промышленных зон Урала: матер. конф. - Магнитогорск, 1997. - С. 12.
158. Соловьев, М.М. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / М.М. Соловьев, О.П. Большаков. – М.: Медпресс, 2001. - 230 с.
159. Состояние защитных систем организма детей при загрязнении атмосферного воздуха / Л.Х. Мухамбетова, И.В. Петрова, М.А. Пинигин [и др.] // Гигиена и санитария. - 1998. - № 2. – С. 7-9.
160. Состояние здоровья населения, проживающего в экологически неблагополучных городских районах / Л.Н. Морозова, С.Е. Воскун, М.А. Базеров, Н.Н. Свечина // Гигиена и санитария. - 1998. - № 1. – С. 34-36.
161. Состояние здоровья и осложнения беременности у работниц, занятых в некоторых производствах нефтехимической промышленности / Н.Г. Кошелева, М.А. Мурзакматов, В.Д. Таджикиева, М.А. Хамданова //

- Гигиена производственной и окружающей среды, охрана здоровья рабочих в нефтегазовой и нефтехимической промышленности. - М., 1998. - Т. 18. - С. 74-76.
162. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н. Н. Бажанов, В.А. Козлов, Ю.М. Максимовский, Т.Г. Робустова // Стоматология. 1996. – Спец. вып. – С. 26-28.
163. Состояние полости рта у детей, проживающих в регионе с развитой нефтехимической промышленностью / С.В. Чуйкин, Е.Ш. Мухаметова, Г.Г. Акатьева, С.В. Аверьянов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2001. - № 2. – С. 46-48.
164. Степанян, М.А. Иммунный статус детей с острыми гнойными ранами ЧЛЮ при лечении препаратами морских водорослей / М.А. Степанян // Бюллетень СГМУ. – 2003. - № 2. – С. 41-43.
165. Стефании, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефании, Ю.Е. Вельтищев. - М.: Медицина, 1996. - 378 с.
166. Супиев, Т.К. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. – М.: Медпресс, 2002. – 160 с.
167. Тимаков, М.А. Клинико-гигиенические исследования состояния здоровья детей, проживающих в промышленных районах / М.А. Тимаков, Я.К. Юшко // Гигиена и санитария. - 1987. - № 3. - С. 32-34.
168. Тимофеев, А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев // Пропедевтика обследования и лечения больных при воспалительных процессах. - Киев, 1997. - Т. 1. - 14 с.
169. Трегулова, З.С. Роль тяжелых металлов в формировании здоровья семей, проживающих в условиях естественного полиэлементного воздействия / З.С. Трегулова, Н.А. Борисова, Н.В. Старова // Проблемы

- здоровья семьи – 2000: матер. Всерос. научн. конф. с междунар. участием. – Пермь, 1997. – С. 23.
170. Устиненко, А.Н. Влияние атмосферных загрязнений на здоровье населения и иммунную реактивность / А.Н. Устиненко, М.Э. Эглие, И.А. Иванова // Гигиена и санитария. - 1990. - № 8. - С. 11-15.
171. Ушаков, Р.В. Проблема антибактериальной терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев, А.Е. Романов // Стоматология. – 1996. - Спец. вып. - С. 84.
172. Ушаков, Р.В. Чувствительность возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи к антибактериальным препаратам / Р.В. Ушаков, В.Н. Царев // Стоматология. – 1993. – Т. 72, № 1. - С. 13-16.
173. Фомичев, Е.В. Диагностика и лечение атипично текущих гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е.В. Фомичев, Т.Г. Робустова // Рос. стоматол. журнал. – 2003. - № 4. - С. 18-21
174. Функциональная анатомия лимфатического узла / Ю.И. Бородин, М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1992. – 257 с.
175. Хаитов, Р.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.В. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 14-17.
176. Хаитов, Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - № 1. - С. 9–16.
177. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2001. - № 4. - С. 4-6.
178. Хаитов, Р.М. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Н. Чередеев // Иммунология. - 1998. - №6. - С. 8-10.

179. Хайдуков, С.В. Макрофаги - основная мишень дисахарид содержащих мурамилпептидов / С.В. Хайдуков, Р.Л. Комалева, В.А. Несмеянов // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 26-30.
180. Хамадуллина, А.В. Состояние здоровья детей раннего возраста в среднем городе с учетом факторов среды / А.В. Хамадуллина // Практические методы повышения эффективности оздоровления детей. – Уфа, 1986. – С. 101-102.
181. Хамитов, Ф.С. Клиника, диагностика и лечение воспалительных процессов челюстно-лицевой области. - Чебоксары, 1995. - 140 с.
182. Характеристика иммунного статуса детей с врожденной челюстно – лицевой патологией / Я.Б. Бейкин, Т.Н. Бобрович, Л.Э. Панасюк, С.Н. Зыкова // Актуальные вопросы реабилитации детей с врожденными пороками развития черепно – лицевой области: тез. докл. – Чита, 1993. – С. 43-44.
183. Царев, В.Н. Антимикробная профилактика воспалительных осложнений в хирургической стоматологии / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков // Рос. стоматол. журнал. – 2003. - № 4. - С. 21-24.
184. Чудинова, Т.А. Роль медицинской активности семьи в профилактике стоматологической заболеваемости / Т.А. Чудинова, Р.А. Аскарлов, Р.А. Ганиева // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2001. - № 3. – С. 15-18.
185. Чумаков, А.А. Роль ассоциативно-патогенной флоры в развитии одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А.А. Чумаков, Л.Г. Миринова, Л.А. Зотова // Стоматология. - 1991. - № 6. - С. 30.
186. Шаргородский, А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи. - М., 2001. - 271 с.
187. Шаргородский, А.Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи. Руководство для

- врачей и студентов стоматологических факультетов медицинских вузов. - М., 2002. - 528 с.
188. Шаргородский, А.Г. Профилактика одонтогенных воспалительных заболеваний / А.Г. Шаргородский // Клинич. стоматология. - 1998. - № 1. - С. 18-20.
189. Щельцына, Т.Л. Профилактика и лечение послеоперационных гнойно-септических осложнений с помощью иммуномодуляторов, активирующих фагоцитирующие клетки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1993. - 24 с.
190. Щеплягина, Л.А. Проблемы роста и развития здорового ребенка / Л.А. Щеплягина // Материалы Конгресса педиатров России. - М., 1999. - С. 548 – 549.
191. Эткина, Э.И. Динамика физического развития детей дошкольного возраста из промышленного города при пролонгированном наблюдении с учетом половых различий / Э.И. Эткина, А.В. Хамадуллина, Е.В. Покшубина // Актуальные проблемы детской и подростковой гинекологии и эндокринологии: матер. 2-ой Респ. науч.-практ. конф. - Уфа, 1996. - С. 117-119.
192. Эткина, Э.И. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в регионе атмосферного загрязнения выбросами переработки нефти: дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1992. - 282 с.
193. Юнусходжаев, Э. Оценка функциональной активности нейтрофилов периферической крови у больных с одонтогенными флегмонами / Э. Юнусходжаев, В.Н. Галанкин // Стоматология. - 1993. - № 4. - С. 26-28.
194. Яременко, А.И. Планирование комплексного лечения больных острой одонтогенной инфекцией на основе прогноза заболевания: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 183 с.

195. Andra, A. Die lymphadenitis colli beim kind aus stomatologisch // Kieferchirurgi- cher Sicht / A. Andra // Stomatologie DDR. - 1995. - Bd. 25. - S. 25-30.
196. Andra, A. Odontogene pyogene infektion / A. Andra, G. Naumann. - Leipzig, 1991. - 175 s.
197. Apoptosis of monocytes and prolonged survival of granulocytes as a result of phagocytosis of bacteria / J. Baran, K. Guzik, W. Hryniewicz [et al.] // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64. – P. 4242–4248.
198. Apoptotic neutrophils are phagocytosed by fibroblasts with participation of the fibroblast vitronectin receptor and involvement of a mannose/fucose-specific lectin / S.E. Hall, J.S. Savill, P.M. Henson, C. Haslett // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 3218-3227.
199. Bianchi, M.A. Cervical necrosis and sinus tract formation secondary to a dento-alveolar infection. Report of case / M.A. Bianchi, S.L. Rosenberg, J.B. Murphy // J. Oral Maxillofac. Surg. - 2001. - Vol. 44, № 11. - P. 894-896.
200. Bieber, T. Fc epsilon RI on human Langerhans cells: a receptor in search of new functions / T. Bieber // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 52–54.
201. Blockey, N.J. Acute osteomyelitis in children / N.J. Blockey, J.T. Watson // New Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 52B. - P. 77-87.
202. Brook, A.N. Staphylococcal cervico-facial lymphadenitis in children / A.N. Brook, G.B. Winter // Lancet. - 1992. - № 7778. - P. 660-661.
203. Brunner, T. Platelet-activating factor induces mediator release by human basophils primed with IL-3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, or IL-5 / T. Brunner, A.L. De Weck, C.A. Dahinden // J. Immunol. – 1991. – Vol. 147, № 1. – P. 237-242.
204. Buckley, M.G. IL-4 enhances IL-3 and IL-8 gene expression in a human leukemic mast cell line / M.G. Buckley // Immunology. – 1995. – Vol. 84, № 3. – P. 410-415.

205. Buckley, R.H. Immunodeficiency / R.H. Buckley // *J. Allerg. Clin. Immunol.* - 1993. - № 6. - P. 627-641.
206. Burton, G.F. Follicular dendritic cells and B cell costimulation / G.F. Burton // *J. Immunol.* - 1993. - Vol. 150, № 1. - P. 31-38.
207. Buttker, Th. Oxidative stress as a mediator of apoptosis / Th. Buttker, P.A. Sandsrom // *Immunol. Today.* - 1994. - Vol. 15. - P. 7-10.
208. CD36 is required for phagocytosis of apoptotic cells by human macrophages that use either a phosphatidylserine receptor or the vitronectin receptor (alpha v beta 3) / V.A. Fadok, D.A. Voelker, D.L. Bratton, P.M. Henson // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 161. - P. 6250-6257.
209. Collins, P.D. Eosinophil accumulation induced by human interleukin-8 in the guinea-pig in vivo / P.D. Collins // *Immunology.* - 1993. - Vol. 79, № 2. - P. 312 - 318.
210. Coming to terms with death: apoptosis in cancer and immune development / J.D. Ashwell, N.A. Berger, J.A. Cidlowski [et al.] // *Immunol. Today.* - 1994. - Vol. 15 - P. 147 - 151.
211. Conserved lipid and peptide presentation functions of nonclassical class I molecules / M. Kronenberg, L. Brossay, Z. Kuzepa, J. Forman // *Immunol. Today.* - 1999. - Vol. 20. - P. 515-521.
212. Correlation between the kinetics of Th1, Th2 cells and pathology in a murine model of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez - Pando, H. Orozco, A. Sampieri [et al.] // *Immunology.* - 1996. - Vol. 89. - P. 26-33.
213. Cox, G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes / G. Cox // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 4719-4725.
214. Critical role of Lyn kinase in inhibition of neutrophil apoptosis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor / S. Wei, J.H. Liu, P.K. Epling-Burnette [et al.] // *J. Immunol.* - 1996. - Vol. 157. - P. 5155-5162.

215. Dajani, A.S. Etiology of cervical lymphadenitis in children / A.S. Dajani, R.E. Garcia, E. Wolinski // *New Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 268, № 24. - P. 1329-1333.
216. Dannels, E.G. Periostitis / E.G. Dannels // *J. Am. Pediat. Ass.* - 1993. - Vol. 73, № 9. - P. 461-464.
217. Day, R.B. Superinfection in Oral Surgery / R.B. Day // *Acta Stomat. B. Belg.* - 2000. – Vol. 73, № 3. - P. 287-289.
218. Development of a trehalose 6,6'-dimycolate model which explains cord formation by *Mycobacterium tuberculosis* / C. Behling, B. Bennet, K. Takayama, R. Hunter // *Infect. Immun.* – 1993. – Vol. 61. – P. 2296–2303.
219. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages / V.A. Fadok, D.A. Voelker, P.A. Campbell [et al.] // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 2207-2216.
220. Fc receptor-induced expression of Fas ligand on activated NK cells facilitates cell-mediated cytotoxicity and subsequent autocrine NK cell apoptosis / C.M. Eischen, J.D. Schilling, D.H. Lynch [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 2693-2699.
221. Feder, M.J. Idiopathic submandibular and submental infections in children / M.J. Feder, L.M. Marra, G.T. Stratigos // *J. Oral Surg.* - 2001. - Vol. 29, № 4. - P. 255-259.
222. Flora, P.K. Recognition of apoptotic cells by human macrophages: inhibition by a monocyte/macrophage-specific monoclonal antibody / P.K. Flora, C.D. Gregory // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 2625-2632.
223. Froelich, C.J. Lymphocyte granule-mediated apoptosis: matters of viral mimicry and deadly proteases / C.J. Froelich, V.M. Dixit, X. Yong // *Immunol. Today.* – 1998. – Vol. 19. – P. 30-36.

224. Function and expression of adhesion molecules on human basophils / B.S. Bocher, S.A. Sterbinsky, E. Knol [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. – 94, № 6. – Pt. 2. – P. 1157–1162.
225. Gasser, A. Generation of multinucleated giant cells in vitro by culture of human monocytes with *Mycobacterium bovis* BCG in combination with cytokine-containing supernatants / A. Gasser, J. Most // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 395-402.
226. Glutathione S – transferase mediated detoxification and bioactivation of xenobiotics during early human pregnancy / K. Datta, S.K. Roy, A.K. Mitra, A.P. Kulkarni // *Early Hum. Dev.* – 1994. - Vol. 37, № 3. – P. 167-174.
227. Granulysin: a lethal weapon of cytolytic T cells / S. Stenger, J.P. Rosat, B.R. Bloom [et al.] // *Immunol. Today.* – 1999. – Vol. 20. – P. 390-394.
228. Hassel, H.I. Buccal cellulitis in infants: a review and case report / H.I. Hassel, L.P. Short // *Oral. Surg.* - 1998. - Vol. 49, № 3. -P. 217-218.
229. Hirvonen, A. Xenobiotic metabolism genes and the risk of recurrent spontaneous abortion / A. Hirvonen, J.A. Taylor, A. Wilcox // *Epidemiology.* – 1996. – Vol. 7, № 2. – P. 206-208.
230. Humoral and cellular immune responses in mice immunized with recombinant *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin producing a pertussis toxin-tetanus toxin hybrid protein / B. Abomoelak, K. Huygen, L. Kremer [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 5100–5105.
231. IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells / B.S. Bochner, D.A. Klunk, S.A. Sterbinsky [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 2 – P. 799–803.
232. Immunogenicity of DNA vaccines expressing tuberculosis proteins fused to tissue plasminogen activator signal sequences / Z. Li., A. Howard, C. Kelley [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 4780-4786.

233. Immunomodulating activity of seaweed extract on human lymphocytes in vitro / B.E. Shan, Y. Yoshida, E. Kuroda, U. Yamashita // *Int. J. Immunopharmacol.* - 1999. - Vol. 21, № 1. - P. 59-70.
234. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography / A. Hag, P.I. Lobo, M. Al-Tufail [et al.] // *Int. J. Immunopharmacol.* - 1999. - Vol. 21, № 4. - P. 283-295.
235. Impairment of function in aging neutrophils is associated with apoptosis / M.K.B. Whyte, L.C. Meagher, J. Mac Dermor, C. Haslett // *J. Immunol.* - 1993. - Vol. 150. - P. 5124-5134.
236. In vivo regulation of rat neutrophil apoptosis occurring spontaneously or induced with TNF-alpha or cycloheximide / H. Tsuchida, Y. Takeda, H. Takei [et al.] // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 2403-2412.
237. Increase in gamma interferon-secreting CD8(+), as well as CD4(+), T cells in lungs following aerosol infection with *Mycobacterium tuberculosis* / C.G. Feng, A.G. Bean, H. Hooi [et al.] // *Infect. Immun.* - 1999. - Vol. 67. - P. - 3242-3247.
238. Induction of apoptosis (programmed cell death) in human leukemic HL-60 cells by inhibition of RNA or protein synthesis / S.J. Martin, S.V. Lennon, A.M. Bonham [et al.] // *J. Immunol.* - 1990. - Vol. 145. - P. 1859-1867.
239. Induction of apoptosis in NK cells by monocyte-derived reactive oxygen metabolites / M. Hansson, A. Asea, U. Ersson [et al.] // *J. Immunol.* - 1996. - Vol. 156. - P. 42-47.
240. Infections staphylococciques de l'enfant. A propos de 108 observation / M.N. Marandian, M. Djafarian, M. Lessani [et al.] // *Rev. Pediat.* - 1993. - Vol. 19, № 3. - P. 139-144.
241. Inhibition by dexamethasone of human neutrophil apoptosis in vitro / T. Kato, Y. Takeda, T. Nakada [et al.] // *Nat. Immun.* - 1995. - Vol. 14. - P. 198-208.

242. Interleukin-2 prevention of apoptosis in human neutrophils / F. Pericle, J.H. Liu, J.I. Diaz [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 440-444.
243. Intracellular trafficking in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*-infected macrophages / S. Xu, A. Cooper, Sh. Sturgill-Koszycki [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 2568-2578.
244. Lee, B.Y. T-cell epitope mapping of the three most abundant extracellular proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in outbred guinea pigs / B.Y. Lee, M.A. Horwitz // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2665–2670.
245. Lefrancier, P. Chemistry of immunomodulators / P. Lefrancier // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* - 1995. - Vol. 26, № 2. - P. 171-185.
246. Leiber, B. Der menschliche Lymphknoten. Anatomic und Pathologie nach Ergebnissen d. vergl. histol. Zytodiagnostic. – Munchen; Berlin: Urban-Schwarzenberg, 1997. – 542 s.
247. Liles, W.C. Regulation of apoptosis in neutrophils--Fas track to death? / W.C. Liles, S.J. Klebanoff // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 3289-3291.
248. *Mycobacterium tuberculosis* catalase and peroxidase activities and resistance to oxidative killing in human monocytes in vitro / C. Manca, S. Paul, C.E. Barry III [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 74-79.
249. Neutrophil apoptosis is associated with a reduction in CD16 (Fc gamma RIII) expression / I. Dransfield, A.M. Buckle, J.S. Savill [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 153. – P. 1254-1263.
250. Neutrophils undergo apoptosis following ingestion of *Escherichia coli* / R.W. Watson, H.P. Redmond, J.H. Wang [et al.] // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 3986-3992.
251. Oishi, K. Inhibition of neutrophil apoptosis by antioxidants in culture medium / K. Oishi, K. Mashida // *Scand. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 45. – P. 21-27.

252. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes / L.C. Meagher, J.M. Cousin, J.R. Seckl, C. Haslett // *J. Immunol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 4422-4428.
253. Ottenhoff, T.H. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria / T.H. Ottenhoff, D. Kumararatne, J.L. Casanova // *Immunol. Today.* – 1998. – Vol. 19. – P. 491-494.
254. Persistence and protective efficacy of a *Mycobacterium tuberculosis* auxotroph vaccine / M. Jackson, S.W. Phalen, M. Lagranderie [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2867-2873.
255. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis / J.S. Savill, V. Fadok, P. Henson, C. Haslett // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 14. – P. 131-136.
256. Pulmonary bovine-type tuberculosis in rabbits: bacillary virulence, inhaled dose effects, tuberculin sensitivity, and *Mycobacterium vaccae* immunotherapy / P.J. Converse, A.M. Dannenberg, T. Shigenaga [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1998. - Vol. 5. – P.871-881.
257. Pulverer, G. Zur derzeitigen medizinischen Bedeutung und Antibioticaresistenz on Staphylokokken / G. Pulverer // *Dtsch. Med. Wschr.* - 1992. - Bd. 97. - S. 252-254.
258. Quayle, A.A. Organisms isolated from severe odontogenic soft tissue infections: their sensitivities to cefotetan and seven other antibiotics and implications for therapy and prophylaxis / A.A. Quayle, C. Russell, B. Hearn // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* - 1997. - Vol. 25, № 1. - P. 34-44.
259. Rapid acceleration of neutrophil apoptosis by tumor necrosis factor- α / Y. Takeda, H. Watanabe, S. Yonehara [et al.] // *Int. Immunol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 691-694.

260. Schuiz, S. P. Vogene infektionen der Kiefer und benachbarten Weichteile an einer Poliklinik / S. Schuiz // Zahn. Mund. Kieferheilk. - 1990. - Bd. 68, № 4-5. - S. 345-357.
261. Schuller-Levis, G.B. Mycobacterial lipoarabinomannan induces nitric oxide and tumor necrosis factor alpha production in a macrophage cell line: down regulation by taurine chloramines / G.B. Schuller-Levis, W.R. Levis, M. Ammazalorso // Infect. Immun. - 1994. - Vol. 62. - P. 4671-4674.
262. Scobie, W.G. Acute suppurative adenitis in children: a review of 964 cases / W.G. Scobie // Scot. Med. J. - 1999. - Vol. 14, № 10. - P. 352-354.
263. Secretion of TNF from a rat mast cell line is a brefeldin A-sensitive and a calcium/protein kinase C-regulated process / J. Baumgartner, K. Yamada, V.A. Deramo, M.A. Beaven // J. Immunol. - 1994. - Vol. 153, № 6. - P. 2609-17.
264. Sequential morphologic events during apoptosis of human neutrophils. Modulation by lipoxygenase-derived eicosanoids / M.J. Hebert, T. Takano, H. Holthoefer, H. Brady // J. Immunol. - 1996. - Vol. 157. - P. 3105-3115.
265. Simultaneous production of interleukin 2, interleukin 4 and interferon-gamma by activated human blood lymphocytes / U. Andersson, J. Andersson, A. Lindfors, K. Wagner // Eur. J. Immunol. - 1990. - Vol. 20, № 7. - P. 1591 - 1596.
266. Stenhouse, D. Staphylococcal submandibular lymphadenitis in childhood / D. Stenhouse, T.W. Macfarlane, D.M. Still // Br. J. Oral Surg. - 1998. - Vol. 16, № 1. - P. 73-77.
267. Sulfide enhancement of PMN apoptosis / M.A. Mariggio, V. Minunno, S. Riccardi [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. - 1998. - Vol. 20. - P. 399-408.
268. Survival of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis in acidified vacuoles of murine macrophages / M.S. Gomes, S. Paul, A.L. Moreira [et al.] // Infect. Immun. - 1999. - Vol. 67. - P. 3199-3206.

269. T-Cell hyporesponsiveness induced by activated macrophages through nitric oxide production in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* / Sh. Nabeshima, M. Nomoto, G. Matsuzaki [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3221-3226.
270. The apoptosis of neutrophils is accelerated in respiratory syncytial virus (RSV)-induced bronchiolitis / S.Z. Wang, P.K. Smith, M. Lovejoy [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1998. – Vol. 114. – P. 49-54.
271. The IL-1 beta-converting enzyme (caspase-1) inhibits apoptosis of inflammatory neutrophils through activation of IL-1 beta / G. Watson, O.D. Rotstein, J. Parodo [et al.] // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161. – P. 957-962.
272. The mechanism of mediator release from human basophils induced by platelet-activating factor / M. Columbo, V. Casolaro, J. Warner [et al.] // *J. Immunol.* – 1990. – Vol. 145, № 11. – P. 3855-3861.
273. Thymosin: basic properties and clinical application in the treatment of immunodeficiency diseases and cancer / G.D. Marshall, G.B. Thurman Jr., T.L.K. Low [et al.] // *Regent. Results Cancer Res.* - 1998. - Vol. 37. - P. 100-105.
274. Tumor necrosis factor (TNF) and a TNF-mimetic peptide modulate the granulomatous response to *Mycobacterium bovis* BCG infection in vivo / D.R. Roach, H. Briscoe, K. Baumgart [et al.] // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 5473-5476.
275. Viras, L.G. Determination of polycyclic -aromatichydrocarbons in Athens atmosphere / L.G. Viras, P.A. Siskos, E. Stephanou // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* - 1997. - Vol. 28, № 1-2. - P. 71-85.
276. Weidman, B. Lymph nodes of the heed and neck / B. Weidman, E. Warman // *J. Oral Med.* - 2000. - Vol. 35, № 2. - P. 39-43.