

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»**

ЛОБАЧ ЮРІЙ БОРИСОВИЧ

УДК 616.428002.2/.3+616.311.2]053.4-71

**ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ТКАНИНАХ ЯСЕН У ДІТЕЙ З
ЗАПАЛЬНИМИ НЕСПЕЦИФІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ТА
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЇХ КОРЕКЦІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Полтава 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, доцент **Ксьонз Ігор Володимирович**, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава, кафедра дитячої хірургії з травматологією і ортопедією, завідувач.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Деньга Оксана Василівна**, Державна Установа «Інститут стоматології НАМН України», м. Одеса, відділ епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань дитячої стоматології та ортодонтії, завідувач;

- доктор медичних наук, професор **Яковенко Людмила Миколаївна**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії дитячого віку, професор.

Захист дисертації відбудеться «_____» _____ 2015 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.01 при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» за адресою: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. В. Гуржій

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на вагомі здобутки сучасної медичної науки, кількість хворих на різні нозологічні форми лімфаденітів невинно зростає, а частота уражень лімфатичних вузлів щелепно-лицевої локалізації коливається від 6,1 до 23,2 %. За останні 20–25 років поширеність лімфаденітів всіх анатомічних ділянок збільшилась у декілька разів внаслідок впливу несприятливих екологічних факторів і лімфотропних інфекцій. Дану тенденцію можна пояснити не лише збільшенням числа мікроорганізмів стійких до дії антибактеріальних препаратів, але і наявністю численних природних та соціальних факторів, які впливають на формування, розвиток та реактивність імунної системи дитячого організму (Петрович М.І. і співав., 2007; Савенкова М. С. і співав., 2009; Annam V., 2009; Hasegawa J., 2011).

Вплив негативних чинників на організм дитини спричиняє пряму або опосередковану відповідь його імунної системи, а за умов безпосередньої дії альтеруючого фактору, шкідливі агенти накопичуються в лімфатичному вузлі. Лімфатична система та її вузли є потужним органом імунної системи, які беруть активну участь не лише у підтриманні гомеостазу організму, але і у безпосередньому перебігу патологічних процесів, здійснюючи фільтрацію різних антигенів з наступним їх знешкодженням, ініціюванням активації механізмів місцевого та системного імунного захисту. Разом з тим, вони являються першим імунним бар'єром на шляху відтоку лімфи від тканин відповідного регіону порожнини рота (Сашкина Т. И., 2008; Ткаченко П. І., 2014; Kanik A., 2014).

Наявність значної кількості нозологічних форм захворювань та причинних факторів, які беруть участь у виникненні запалення в лімфатичних вузлах, обумовлена переважно багатогранністю функцій покладених на них та недосконалим рівнем розвитку структурних елементів імунної системи у дитячому віці. Саме порушення тканинного бар'єру зумовлює поширення інфекційно-запального процесу на прилеглі структури, швидкий перехід однієї форми запалення в іншу, в тому числі це стосується і ураження лімфатичних вузлів (Бут Л. В., 2008; Тютєва Е. Ю., 2011).

Враховуючи те, що слизова оболонка порожнини рота являє собою межову захисну анатомічну субстанцію, через яку здійснюється безпосередня взаємодія організму з навколишнім середовищем, і в певній мірі, стан локального імунітету може впливати на вірогідність виникнення запальних процесів, що мають місце в щелепно-лицевій ділянці. Тому стає очевидним, що вивчення морфологічної архітекtonіки окремих ділянок слизової оболонки та колекторних лімфатичних вузлів, кількісних показників імунокомпетентних клітин як в самій слизовій оболонці так і в периферійній крові, при різних нозологічних формах лімфаденітів, являється важливим базисом для обґрунтування нових, ефективних методів лікування із цілеспрямованим залученням імунокорегуючих препаратів та розробки дієвих профілактичних заходів, що і обумовлює актуальність даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

«Удосконалення патогенетичних підходів до комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит» (номер державної реєстрації 0110U000449) та «Удосконалення методів профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей із факторами ризику» (номер державної реєстрації 0111U006302). Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента даної теми.

Мета дослідження – довести взаємозв'язок нозологічних форм піднижньощелепного лімфаденіту і імунокомпетентності слизової оболонки в межах 06, 08 секстанту, що відкриває перспективи для застосування патогенетично обгрунтованої, вибіркової імунокорегуючої терапії.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

1. Вивчити особливості стоматологічного статусу при гострому і хронічному одонтогенному та неодонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті у дітей в порівняльному аспекті.

2. З'ясувати ультразвукову картину піднижньощелепних лімфатичних вузлів у дітей в залежності від їх форми запалення.

3. Вивчити стан експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові в ділянці перехідної складки у межах 06, 08 секстанту.

4. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості будови ясеневого краю в межах 06, 08 секстанту при лімфаденітах одонтогенного та неодонтогенного походження.

5. Патогенетично обгрунтувати доцільність застосування цілеспрямованої імунокорегуючої терапії в комплексному лікуванні різних нозологічних форм лімфаденітів на підставі імуногістохімічної характеристики слизової оболонки маргінального краю ясен та імунологічних змін в периферійній крові на рівні 06, 08 секстанту.

Об'єкт дослідження – гострий гнійний та хронічний гіперпластичний піднижньощелепний лімфаденіт.

Предмет дослідження – імунологічні порушення в тканинах ясен та периферійній крові в межах 06, 08 секстанту при гострих та хронічних піднижньощелепних лімфаденітах.

Методи дослідження - загальноклінічні методи дослідження при гострому гнійному та хронічному гіперпластичному піднижньощелепному лімфаденіті одонтогенного та неодонтогенного походження застосовувались для вивчення особливостей клінічного перебігу запального процесу в залежності від етіологічного чинника; стоматологічний статус та стан гігієни порожнини рота оцінювали для встановлення етіологічної значимості стоматогенної інфекції у виникненні гострого та хронічного запалення в піднижньощелепних лімфатичних вузлах; ультразвукове дослідження піднижньощелепних лімфатичних вузлів проводили з метою підвищення результативності діагностичних заходів та визначення ступеню порушень гемоциркуляції; оцінку експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові слизової оболонки в ділянці перехідної складки у межах 06, 08 секстанту проводили для визначення стану локального імунітету; морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження маргінального краю ясен, лімфатичних вузлів при їх хронічному запаленні застосовували для

встановлення структурних змін та стану клітинних факторів імунітету; статистичні методи використовувалися для оцінки вірогідності отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримало подальший розвиток питання стосовно вивчення етіологічної ролі одонтогенних і неодонтогенних чинників у формуванні різних нозологічних форм піднижньощелепних лімфаденітів у дітей. В клінічному аспекті одонтогенні лімфаденіти мали більш виражену клінічну симптоматику, незалежно від характеру запалення в лімфатичних вузлах.

Вперше за допомогою ультразвукового дослідження встановлені взаємообумовлюючі характерні структурні зміни та вираженість гемоциркуляторних розладів в залежності від нозологічної форми лімфаденіту.

Вперше встановлено, що за одонтогенного походження лімфаденітів визначаються морфологічні зміни в ясеневому краї у вигляді дистрофії епітелію, які проявляються вакуолізацією клітин базального та шипуватого шару зі збільшенням кількості інтерепітеліальних лейкоцитів і локальні порушення мікроциркуляції у сітчастому шарі власної пластинки, лімфо-лейкоцитарна інфільтрація із переважанням плазматичних клітин та еозинофілів, що опосередковано свідчить про напруженість місцевого імунітету, особливо при гострому гнійному лімфаденіті. При його неодонтогенній формі морфологічних змін в ясеневому краї не виявлено.

Вперше встановлено, що у хворих з ГГНПЛ в периферійній крові на рівні 06,08 секстанту має місце зниження кількості CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клітин, на тлі збереження на відповідному рівні Т-лімфоцитів супресорів (CD 8+). При наявності одонтогенного осередку як в стадії ремісії, так і в стадії загострення відмічається зниження кількості CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клітин, але при гострому гнійному лімфаденіті (періодонтит в стадії ремісії), збільшується популяція CD 8+ клітин, що вказує на супресорну спрямованість локальної імунної відповіді на відміну від гострого гнійного лімфаденіту (періодонтит в стадії загострення), коли відмічалось зниження CD 8+ - лімфоцитів, та більш активна імунна реакція.

Вперше встановлено, що при ХГНПЛ, спостерігалась тенденція до зниження загальної кількості CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клітин, як і супресорної активності Т – лімфоцитів. При ХГНПЛ прослідковувався аналогічний характер змін кількісних показників лімфоцитів, але він був більш виражений, як і супресорна спрямованість CD 8+ клітин.

Вперше отримано результати про розподіл CD 1, CD 3, CD 20, CD 38, CD 45, CD 68 імуноцитів в межах зубоясеневого епітелію та власної пластинки, що може стати безпосередньою основою для наукового обґрунтування необхідності включення до складу комплексу лікувальних заходів імуномодуляторів різних фармакологічних груп в залежності від нозологічної форми захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клінічні та імунологічні дослідження мають теоретичне і практичне значення для хірургічної стоматології та хірургії дитячого віку.

Лікарям-стоматологам запропоновано використовувати спосіб оцінки складових локального клітинного імунітету безпосередньо в слизовій оболонці

ясеневого краю в межах 06, 08 секстанту і в периферійній крові за допомогою оцінки експресії поверхневих маркерів лімфоцитів при різних нозологічних формах піднижньощелепного лімфаденіту. Встановлення вираженості змін локального імунітету є підставою для визначення необхідності призначення хворим дітям імуномодуючих препаратів, визначає показання до їх застосування, фармакологічну групу, обсяг та дає можливість відслідкувати ефективність лікувальних заходів.

Проведені дослідження вказують на те, що існує нагальна необхідність введення доповнень в протоколи надання медичної допомоги відповідно кожної нозологічної форми лімфаденіту, але вирішувати це питання слід з урахуванням результатів імунологічних досліджень периферійної крові на рівні 06, 08 секстанту, а за необхідності, й імуногістохімічного дослідження ясеневого краю. Ці запобіжні заходи, в певній мірі, можуть поліпшити перебіг запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки, особливо хронічних піднижньощелепних лімфаденітів.

Отримані в ході виконання даної роботи результати реалізуються на практиці в дитячій міській клінічній стоматологічній поліклініці м. Полтави, міській дитячій клінічній лікарні м. Полтави, Полтавській обласній стоматологічній поліклініці, першій міській клінічній лікарні м. Полтави. Вони також використовуються в навчальному процесі на кафедрах: дитячої хірургічної стоматології з пропедевтикою хірургічної стоматології та кафедрі дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава); дитячої щелепно-лицьової хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету; хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Харківського національного медичного університету; загальної та хірургічної стоматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; хірургічної стоматології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; ортопедичної стоматології та ортодонції дорослих Харківської медичної академії післядипломної освіти; стоматології навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету;

хірургічної стоматології Одеського національного медичного університету; стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача в розробку нових наукових результатів.

Дисертаційна робота є самостійно виконаним науковим дослідженням. Під керівництвом наукового керівника визначено тему, мету і завдання дослідження. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізована і заредагована література з проблеми, що досліджувалась. Автор виконав самостійно і в співпраці клінічні, спеціальні та імунологічні дослідження, лікування хворих на базі дитячої міської клінічної стоматологічної поліклініки м. Полтави, дитячої міської клінічної лікарні м. Полтави, першій міській клінічній лікарні м. Полтави. Вивчення біоптатів для гістологічного та імуногістохімічного дослідження, а також імунологічних показників периферійної крові проводились на базі кафедри патологічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (зав. кафедри - д.мед.н., проф. Сільченко В. П.) та приватної лабораторії ТОВ «ВІАЛАБ», м. Полтава (Ліцензія МОЗ України №554861 від 21.09.2010р. та

АЕ №197792 від 18.04.2013р.). Статистична обробка отриманих результатів проведена на кафедрі медичної інформатики, медичної і біологічної фізики (зав. кафедри – д.мед.н., проф. Ю. О. Іщейкіна) Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Написано всі розділи роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації. У працях, що опубліковані в співавторстві, особистий внесок визначається рівномірною долею участі всіх співавторів. Автор щиро вдячний співробітникам цих установ за надану допомогу при виконанні дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях: «Медична наука» (м. Полтава, 2007); «Сучасні методи лікування та профілактики в терапевтичній стоматології. Алергологія в стоматології» (м. Полтава, 2007); «Актуальні проблеми хірургічної стоматології щелепно-лицевої хірургії та пластичної хірургії» (м. Полтава, 2008); «Інноваційні технології в стоматологічну практику» (м. Полтава, 2008); «Актуальні питання стоматології дитячого віку» (м. Полтава, 2008); «Досягнення і перспективи розвитку сучасної стоматології» (м. Одеса, 2008); «Итоги и перспективы развития стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (м. Харків, 2008); «Інноваційні технології в стоматології та щелепно-лицевій хірургії» (м. Харків, 2009); «Актуальні питання стоматології дитячого віку» (м. Полтава, 2010); «Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та ший» (м. Полтава, 2014); на VI Українському міжнародному конгресі «Стоматологія. Імплантація. Остеоінтеграція» (м. Київ, 2014); на засіданні апробаційної ради №2 «Стоматологія» при Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, 2015).

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 196 сторінках принтерного тексту і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (усього – 303, з них 188 – вітчизняних та 115 – іноземних публікацій). Робота ілюстрована 40 рисунками та 19 таблицями.

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 8 наукових працях, із них 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1-закордонна (Білорусь), 1 теза у збірниках наукових праць. Отримано 1 патент України на корисну модель, видано 1 інформаційний лист.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти та методи дослідження. Для вирішення мети і поставлених завдань проведено обстеження 100 хворих з гострим гнійним та хронічним гіперпластичним піднижньощелепним лімфаденітом. Вік хворих становив від 7 до 12 років, хлопчиків 62 (62%), дівчаток 38 (38%), групу порівняння склали 25 практично здорових осіб, у яких показники, що вивчались, мали наступні середньостатистичні дані: КПВ+кп - $0,84 \pm 0,19$; індекс Green-Vermillion - $0,31 \pm 0,07$ бали ; індекс Silness-Loe - $0,00 \pm 0,00$ бали. Результати ультразвукового дослідження: поперечний розмір

лімфатичних вузлів - $0,62 \pm 0,03$ см.; передньо-задній розмір - $1,19 \pm 0,07$ см.; індекс Solbiati (П/ПЗ) - $0,53 \pm 0,04$ ум. од.; зображення воріт – присутне; візуалізація кортикального шару – візуалізується; ступінь ехогенності – ізоехогенна; індекс RI - $0,25 \pm 0,04$ ум. од.; Індекс PI - $0,35 \pm 0,05$ ум. од.; КДШ - $2,03 \pm 0,21$ см/с. Вміст субпопуляцій лімфоцитів в периферійній крові: $CD3^+$ - $69,3 \pm 2,6$; $CD4^+$ - $35,5 \pm 1,0$; $CD8^+$ - $27,0 \pm 1,0$; $CD16^+$ - $18,0 \pm 0,5$; $CD4^+$ - $CD25^+$ $5,5 \pm 0,4$; $HLA-DR^+$ - $17,3 \pm 0,9$; імунорегуляторний індекс ($CD4^+/CD8^+$) - 1,32.

Всіх хворих, в залежності від етіологічного фактору, що спричинив запалення в лімфатичному вузлі, було розподілено на 4 групи спостереження. До першої групи віднесено 22 хворих з ГГНПЛ. До другої увійшло 42 особи з ГГОПЛ, що складалася з 2 підгруп. Перша підгрупа - 20 дітей, в яких запалення лімфовузла співпало з загостренням хронічного гранулюючого періодонтиту тимчасових молярів нижньої щелепи, що на наше переконання, стали причинним фактором його виникнення. В другу підгрупу увійшло 22 пацієнта з наявністю тимчасових молярів, котрі були уражені хронічним періодонтитом в стадії ремісії. Третю групу склали 18 дітей з ХГНПЛ не встановленої етіології. В четверту групу увійшли 18 дітей з ХГОПЛ, що сформувався на тлі наявності хронічного гранулюючого періодонтиту тимчасових молярів нижньої щелепи в стадії ремісії.

Клінічне обстеження пацієнтів проводилось за класичним варіантом з визначенням діагнозу (П. І. Ткаченко та співав., 2006). Огляд й інструментальне обстеження порожнини рота проводили за допомогою загальноприйнятих методів (Н.Ф. Данилевский, 2000). З метою характеристики стоматологічного статусу визначали інтенсивність карієсу зубів за індексом КПВ + кп, індекс гінгівіту Silness-Loe (1967) та гігієнічний індекс Green-Vermillion (1964) (Л. О. Хоменко, 2007).

Діагностичне ультразвукове дослідження проводилось в реальному режимі та за допомогою кольорового доплерівського сканування з метою уточнення структурних змін та підтвердження діагнозу певної форми лімфаденіту перед оперативним втручанням та в сумнівних випадках на апараті «ULTIMA RA». Спеціальної підготовки до обстеження зазвичай не проводилось (Н. В. Заболотская, 1996).

Оцінку експресії поверхневих маркерів лімфоцитів периферійної крові слизової оболонки порожнини рота в ділянці перехідної складки, проводили у 38 хворих за розробленою нами методикою (Пат. 42851 Україна, МПК А61С 17/00), інкубацію клітин проводили з моноклональними антитілами (МКАТ) до $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4/25^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $HLA-Dr$, а для їх візуалізації використовували інкубацію з FITC-конюгованими козячими антитілами до мишачих імуноглобулінів. Рівень експресії поверхневих маркерів лімфоцитів у периферійній крові виражали у відсотках, за методом непрямої імунофлюорисценції за допомогою проточного цитофлюорометра «COULTER EPICS XL-МС».

Об'єктом морфологічного і імуногістохімічного дослідження слугував матеріал біоптатів маргінального краю ясен у 48 хворих та 12 лімфатичних вузлів з гіперплазією.

Матеріал товщиною близько 1-8 мк фарбували гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, азур-еозином за Романовським-Гімза. Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах за класичною

методикою (Д.Х. Райт, 2008; Э. Пирс, 1962). В якості первинних антитіл для імуногістохімічного дослідження тканин маргінального краю ясен та лімфатичних вузлів використовувались моноклональні антитіла і поліклональні антитіла фірми DAKO Diagnostics BioSystems із застосуванням системи візуалізації LSAB + (DAKO) EnVision+(DAKO). Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл до CD 1a (MTV); CD 3 (PS 1); CD 20cy (6L2); CD 38 (SPK 32); CD 45 (PD7/26); CD 68 (С. В. Петрова, 2000).

Пункційна діагностична біопсія лімфатичних вузлів проводилась у всіх 24 хворих з хронічним гіперпластичним піднижньощелепним лімфаденітом. Додатково проведена екстирпаційна біопсія лімфатичних вузлів у 6 хворих третьої та 6 четвертої груп спостереження за ініціативою педіатрів або дитячих онкогематологів в сумнівних випадках з метою виключення лімфопроліферативного процесу онкологічної спрямованості.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених осіб з встановленням достовірності відмінностей за критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Матеріали особистих спостережень базуються на узагальненні результатів клінічного та лабораторного обстеження 100 хворих дітей на гострий гнійний та хронічний гіперпластичний піднижньощелепний лімфаденіт, хлопчиків було 62 (62%), дівчаток - 38 (38%), віком від 7 до 12 років. Переважали хворі на гострий гнійний піднижньощелепний лімфаденіт 64 (64%), які перебували на лікуванні в хірургічному та онокогематологічному відділенні міської клінічної дитячої лікарні м. Полтави. Решта 36 (36%) дітей хворіли на хронічний гіперпластичний піднижньощелепний лімфаденіт та перебували на амбулаторному лікуванні в дитячій клінічній стоматологічній поліклініці м. Полтави.

За результатами клінічного обстеження дітей на гострий гнійний лімфаденіт було встановлено, що всі 64 (100%) хворих відзначали гострий біль в ділянці локалізації осередку запалення, інтенсивний пульсуючий характер він носив у 4 хворих 1 групи (18%), в 8 - 1 підгрупі 2 групи (40%), 20 хворих - 2 підгрупі 2 групи (100%). Інтенсивному болю в піднижньощелепній ділянці передував гострий нестерпний біль в причинному зубі. Початок захворювання у всіх 64 (100%) випадках характеризувався появою поступово прогресуючої припухлості і болісності м'яких тканин у відповідній ділянці.

При цьому перифокальне запалення та болісність м'яких тканин у 16 (73%) хворих 1 групи наростало протягом 3-4 діб. Інтенсивність запалення в 2 групі була більш вираженою, а саме у 15 (65%) дітей першої підгрупи протягом 1-2 діб та у 18 (90%) другої підгрупи протягом 1 доби. Така прогресуюча активація клінічних проявів, на нашу думку, безпосередньо залежала від етіологічного фактору.

В анамнезі у 15 дітей (75%) 1 групи спостерігалось підвищення температури тіла до 37,8-38,0⁰С, в 1 підгрупі 2 групи до 37,3-38,0⁰С у 12 (60%) дітей та до 37,7-38,5⁰С у 22 (100%) хворих 2 підгрупі 2 групи, відповідно.

На момент госпіталізації загальний стан дітей супроводжувався значною інтоксикацією, яка проявлялась млявістю, блідністю шкіряного покриву, помірною

сухістю слизової оболонки порожнини рота, порушенням апетиту та сну. Така ситуація спостерігалась у 6 (27%) дітей першої групи, в 13 (65%) дітей 1 підгрупи та у 16 (73%) 2 підгрупи 2 групи.

Запалення піднижньощелепних лімфатичних вузлів супроводжувалось обмеженим та болісним відкриванням рота. Даний симптом прослідковувався у більшості випадків в 2 групі, а саме у 16 (73%) хворих 2 підгрупи та 12 (60%) 1 підгрупи, і у 6 (27%) дітей першої групи. Характерною ознакою майже для всіх 20 (90%) дітей 2 групи 2 підгрупи була болісність при артикуляції та гіперсалівація.

Клінічні ознаки *Locus morbi* характеризувались збільшенням окремих піднижньощелепних лімфатичних вузлів у всіх 64 (100%) хворих груп спостереження. У 22 (100%) пацієнтів 2 підгрупи виявлялись поряд розташовані збільшені, але значно менші за розмірами ніж основний, лімфатичні вузли, котрі у 14 (60%) дітей утворювали пакети.

Пальпаторно у всіх дітей груп спостереження визначався осередок ущільнення в місці локалізації вогнища запалення з колатеральним набряком та обмеженням рухливості лімфатичного вузла. Болісність при пальпації відзначали всі діти 64 (100%), але 70% дітей 2 підгрупи 2 групи скаржились на виражений біль.

Шкіра над осередком ураження, без винятку, була напружена та в складку не збиралась, гіперемія спостерігалась у всіх 42 (100%) хворих 2 групи. ГГОПЛ супроводжувався флюктуацією у всіх хворих другої підгрупи та у 10 (50%) першої підгрупи. У хворих на ГГНПЛ її виявлено у 11 (50%) випадках.

Стосовно дітей з хронічним гіперпластичним піднижньощелепним лімфаденітом слід зазначити, що всі 36 (100%) хворих пред'являли скарги на наявність збільшених, безболісних лімфатичних вузлів в піднижньощелепній ділянці. Загальний стан хворих обох груп був не порушений. У всіх пацієнтів обличчя симетричне, відкривання рота вільне. Шкіра, видимі слизові оболонки та СОПР без патологічних змін.

Узагальнення даних об'єктивного обстеження хворих на хронічний гіперпластичний піднижньощелепний лімфаденіт, дозволило встановити різницю між одонтогенною та неодонтогенною формою. Вона полягала в тому, що при одонтогенній формі завжди виявлялись 1-2 збільшених до 2 см, з чіткими межами, щільно-еластичної консистенції, безболісних при пальпації, обмежених в рухливості піднижньощелепних лімфатичних вузлів. Така закономірність, на нашу думку, безпосередньо обумовлена підвищеною антигенною стимуляцією ураженими зубами, анатомічно пов'язаних з лімфатичними вузлами. Натомість при неодонтогенній формі кількість лімфатичних вузлів була більшою, а розміри меншими (до 1,5 см) з локалізацією їх як в піднижньощелепній ділянці, так і на боковій поверхні шиї.

При візуальному та інструментальному обстеженні порожнини рота у всіх хворих з неодонтогенною формою лімфаденітів змін стоматологічного статусу виявлено не було.

При об'єктивному обстеженні порожнини рота дітей з ГГОПЛ (періодоніт в стадії загострення) у 22 (100%) випадків виявлялися «причинні» зуби, змінені в кольорі, з глибокою каріозною порожниною, сполученою з пульповою камерою, зондування якої було безболісне, перкусія різко болісна, а патологічна рухомість I-II

ступеню спостерігалась у 10 (45%) хворих. Слизова оболонка в ділянці шийки та проекції коренів «причинного» зуба була гіперемійована та набрякла, при пальпації болісна, у 8 (40%) хворих спостерігалось потовщення слизової оболонки зі слідами мікрорубців та наявністю нориці. Рентгенологічно в усіх хворих визначався осередок деструкції кісткової тканини з нечіткими межами в проекції верхівки або біфуркації коренів зуба.

Співставлення даних стоматологічного статусу хворих на ГГОПЛ (періодонтит в стадії ремісії) та хворих на ХГОПЛ дозволило виявити певну аналогію. Діти даних двох груп, як правило, скарж стосовно зруйнованого зуба не пред'являли, але четверо (20,0%) з першої підгрупи другої групи та четверо (18%) з четвертої групи вказували на неприємні відчуття в ньому та незначний дискомфорт.

При обстеженні в коронці «причинного» зуба виявлялась глибока каріозна порожнина, що сполучалась з пульповою камерою. Видимих змін слизової оболонки не відмічалось, але у всіх випадках був позитивний симптом «вазопарезу» і у половини хворих виявлялись мікрорубці в ділянці проекції коренів вражених зубів.

Оцінка стоматологічного статусу за індексами дозволила встановити, що інтенсивність карієсу КПВ+кп у пацієнтів хворих на одонтогенні форми лімфаденіту становить $1,59 \pm 0,17$ в першій підгрупі другої групи, що в 1,9 рази перевищує показники групи контролю, $2,23 \pm 0,25$ в другій підгрупі другої групи, та $1,33 \pm 0,14$ в третій, що 2,7 і 1,6 рази, відповідно більше показника норми. Такі значення, за критерієм оцінки ВООЗ, відносяться до низького рівня.

Показники ж інтенсивності карієсу у дітей хворих на неодонтогенні форми лімфаденіту виявились меншими - $1,05 \pm 0,25$ у хворих на ГГНПЛ та $0,89 \pm 0,18$ у хворих на ХГНПЛ, що за критерієм оцінки ВООЗ відноситься до дуже низького.

Стосовно показників гігієни порожнини рота, то значення індексу Green-Vermillion для пацієнтів всіх групи мали незначні розбіжності та відповідали оцінці ОНІ-S – низький (гігієна порожнини рота – хороша).

Порівняння індексу гінгівіту Silness-Loe та папілярно-маргінально-альвеолярного індексу між групами виявило їх погіршення у хворих на неодонтогенні форми лімфаденіту. Так, у хворих першої групи дані показники становили $0,24 \pm 0,05$ бали та $2,1 \pm 0,39$ %, у четвертій $0,18 \pm 0,04$ і $1,32 \pm 0,36$. Але вони були значно менші ніж у хворих на ГГОПЛ (періодонтит в стадії ремісії) - $0,63 \pm 0,07$ бали і $3,79 \pm 0,48$ % та ХГОПЛ - $0,80 \pm 0,07$ бали та $4,59 \pm 0,69$ %, відповідно. Найвищі показники нами були виявлені у дітей хворих на ГГОПЛ (періодонтит в стадії загострення) - $0,80 \pm 0,07$ бали та $6,63 \pm 0,88$ %.

Аналіз результатів ультразвукового дослідження дозволив встановити певну залежність змін показників від проміжку часу протягом якого хворі звертались за медичною допомогою. Так, хворі першої групи, що звернулись

на першу добу мали поперечний розмір лімфатичних вузлів $1,6 \pm 0,13$ см, що в 2,6 рази більше показника норми, відповідно, а при зверненні на 2-3 добу $2,04 \pm 0,20$ см, що в 3,3 рази більше показника контрольної групи. Тобто на 2-3 добу поперечний розмір лімфатичного вузла був в 1,3 рази більший ніж на першу. Передньо-задній розмір на першу добу склав $2,01 \pm 0,18$ см - в 1,7 рази більше норми, а співвідношення поперечного розміру до передньо-заднього (індекс Solbiati)

становило $0,77 \pm 0,02$ в 1,5 рази більше контрольної групи. На 2-3 добу зафіксовано наступні зміни: передньо-задній розмір $2,52 \pm 0,15$, індекс Solbiati $0,79 \pm 0,04$, що більше контролю в 2,1 і 2,5 рази, відповідно. У порівнянні з першою добою передньо-задній розмір вузлів був більший в 1,2 рази проте індекс Solbiati майже не змінювався.

Динаміка змін розмірів в другій групі носила аналогічний характер. Так, в першій підгрупі поперечний розмір на першу добу перевищував розміри контрольної групи в 3,1 рази, а на 2-3 добу в 4,1; передньо-задній в 2,1, а на 2-3 добу в 2,5 рази; індекс Solbiati на першу добу перевищував норму в 1,4 рази на 2-3 добу в 1,6 рази. Співставлення даних в першій підгрупі встановило наступну тенденцію: поперечний розмір на 2-3 добу збільшився в 1,3, передньо-задній в 1,2, індекс Solbiati лише в 1,1 рази.

В другій підгрупі поперечний розмір збільшувався на час звернення в 3,8 рази і в 5,1 рази на 2-3 добу. Передньо-задній розмір перевищував норму в 2,3 рази на першу добу та в 2,7 рази на 2-3. Співвідношення поперечного до передньо-заднього розмірів перевищувало показники контрольної групи в 1,6 рази у першу добу та в 1,8 рази на 2-3. При порівнянні даних в підгрупі було встановлено перевищення показників розмірів на 2-3 добу – поперечного в 1,3 рази, передньо-заднього в 1,2, індексу Solbiati лише в 1,1 рази.

Результати сонографічного дослідження встановили, що при хронічних гіперпластичних формах лімфаденіту також мають зміни розмірів: при неодонтогенній формі поперечний розмір становив $0,93 \pm 0,08$ см, перевищуючи норму в 1,5 рази; передньо-задній сягав $1,63 \pm 0,10$ см, що в 1,4 рази більше ніж в контрольній групі; індекс Solbiati був менший за норму і становив $0,5 \pm 0,03$. При одонтогенній формі розміри були більші від неодонтогенної - поперечний в 1,2 рази і становив $1,09 \pm 0,10$ см; передньо-задній в 1,1 рази та становив $1,73 \pm 0,10$ см; індекс Solbiati в 1,3 і сягав $0,63 \pm 0,05$.

Співставлення даних сонографічної архітекtonіки встановило, що у всіх хворих на гострий гнійний піднижньощелепний лімфаденіт зображення воріт було відсутнє, кортикальний шар не візуалізувався. Ступінь ехогенності носив наступний характер: при ГГНПЛ у разі звернення на першу добу ізоехогенні ділянки виявлено в 65% випадків, анехогенні в 35%, а на 2-3 добу зміни носили виразніший характер 60% і 40%, відповідно. При одонтогенних формах ізоехогенні ділянки виявлені в 60% спостережень другої групи першої підгрупи і лише на першу добу звернення, а в решті випадків зображення лімфатичного вузла було анехогенним.

Кортикальний шар та ворота при хронічних формах лімфаденіту візуалізувались у всіх випадках. Ступінь ехогенності носив змішаний характер, а саме при неодонтогенній формі співвідношення ізоехогенних зон до гіперехогенних було 80% на 20%, при одонтогенній 60% на 40%, відповідно.

При доплерівському скануванні ГГНПЛ на першу добу RI становив $0,69 \pm 0,04$, що в 2,8 рази вище норми; PI - $1,11 \pm 0,08$ та був в 3,2 рази вищий; КДШ складала $9,20 \pm 1,14$ см/с перевищуючи контрольний показник в 4,5 рази. При зверненні на 2-3 добу від початку захворювання RI складав $0,46 \pm 0,05$; PI - $0,82 \pm 0,07$, що в 1,8 і 2,3, відповідно, рази вище ніж у групі контролю. КДШ була прискорена в 3,0 рази та складала $6,11 \pm 0,82$ см/с.

В групі хворих з одонтогенним лімфаденітом, періодонтит в стадії ремісії, встановлено, що на першу добу RI перевищував показник норми в 2,5 рази та складав $0,614 \pm 0,05$; PI у 3,0 - $1,05 \pm 0,09$; КДШ в 9,6 рази і становила $19,59 \pm 2,10$ см/с. При зверненні на 2-3 добу від початку захворювання RI був більшим в 2,2 рази - $0,55 \pm 0,04$; PI в 2,3 - $0,79 \pm 0,07$; КДШ в 6,4 рази - $13,04 \pm 1,35$ см/с.

Сонографічне дослідження піднижньощелепних лімфатичних вузлів при ГГОПЛ, періодонтит в стадії загострення, дозволило встановити, що на першу добу RI був вищим в 2,9 рази і складав $0,72 \pm 0,05$; PI в 3,8 - $1,32 \pm 0,12$; КДШ в 13,0 разів та становила $26,82 \pm 1,90$ см/с. При зверненні на 2-3 добу від початку захворювання показники RI в 2,5 рази перевищували норму; PI в 2,0; КДШ в 6,4 і становили $0,63 \pm 0,06$; $0,69 \pm 0,07$ та $12,94 \pm 1,25$, відповідно.

Сонографічна картина змін гемоциркуляції при ХГНПЛ виглядала наступним чином: RI та PI незначно перевищували показники контрольної групи і складали $0,28 \pm 0,04$ та $0,42 \pm 0,06$, відповідно; КДШ була вищою - $4,69 \pm 0,72$ см/с. При ХГОПЛ RI перевищував показники норми в 1,6 рази, а PI в 1,5 ($0,39 \pm 0,04$ і $0,54 \pm 0,06$, відповідно); КДШ складала $3,08 \pm 0,54$ см/с і в 1,5 рази була меншою ніж при неодонтогенній формі.

Стан експресії поверхневих маркерів лімфоцитів характеризувався більш значним підвищенням кількості субпопуляцій лімфоцитів в периферійній крові у хворих на ГГОПЛ (періодонтит в стадії ремісії) у співставленні з ГНПЛ - $CD3^+$ у 1,4 рази, $CD8^+$ в 1,2 рази, $CD16^+$ в 1,2 рази, $CD4^+CD25^+$ в 1,5 рази, на фоні незначного зниження кількості $CD4^+$.

У дітей з ГГОПЛ (періодонтит в стадії загострення) відмічалось підвищення кількості лімфоцитів, експресуючих маркери $CD3^+$ у 1,7 рази та $CD4^+CD25^+$ в 1,2 рази і зниженням кількості $CD8^+$ у 1,5 рази в порівнянні з дітьми хворими на ГНПЛ.

При ГГОПЛ, коли причинний зуб знаходився в стадії загострення, спостерігалось підвищення кількості лімфоцитів, експресуючих маркери $CD3^+$ у 1,3 рази та АПК ($HLA-DR^+$) в 1,5 рази. Мало місце зниження кількості лімфоцитів, експресуючих $CD8^+$ маркери у 1,7 рази та $CD16^+$ в 1,6 рази.

У дітей з ХГНПЛ відмічено зниження $CD3^+$ у 1,8 разів, $CD4^+$ у 1,4 рази та $HLA-DR^+$ у 3,6 разів. Тоді як у пацієнтів з ХГОПЛ, виявлено зменшення загальної популяції Т-лімфоцитів-хелперів у 2,3 рази та $HLA-DR^+$ у 2,2 рази.

У пацієнтів з ХГОПЛ вища кількість лімфоцитів, які експресують маркер $HLA-DR^+$ у 2,2 рази та нижча кількість лімфоцитів, які експресують маркер $CD4^+$ у 1,6 рази, ніж у пацієнтів з ХГНПЛ. Показник ІРІ за співвідношення $CD4^+/CD8^+$ у групах дітей з ХГНПЛ та ХГОПЛ становив $1,07 \pm 0,18$ та $0,43 \pm 0,06$, відповідно та був нижчим ніж у групі контролю.

Отже, при ГНПЛ у дітей, ймовірно, відбувається порушення локальних клітинних імунних механізмів, що призводить до недосконалого забезпечення бар'єрної функції або на етапі проникнення антигенів, або на етапі їх розпізнавання і знешкодження.

Встановлено, що при розвитку ГГОПЛ, причинний зуб в стадії ремісії, відмічається подібне з ГНПЛ - зниження експресії $CD3^+$, $CD4^+$ Т-лімфоцитів у порівнянні зі здоровими дітьми. Проте, при співставленні ступеню експресії

поверхневих маркерів групи дітей з ГГОПЛ, періодонтит в стадії ремісії, з групою дітей з ГГНПЛ, було встановлено посилення експресії $CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD4^+CD25^+$ лімфоцитів на фоні зниженої кількості $CD4^+$ -лімфоцитів. Отримані дані свідчать про помірну активацію імунних клітин, які, ймовірно, забезпечують локальну підтримку бар'єрних функцій шляхом блокування поширення одонтогенної мікрофлори від причинного зуба на нижче розташовані тканинні структури.

При розвитку гострого гнійного одонтогенного лімфаденіту, спричиненого загостренням причинного зуба, нами також відмічено подібно до двох попередніх груп зниження експресії $CD3^+ CD4^+$ - лімфоцитів. Разом з тим, у даній групі дітей при загостренні причинного зуба, на відміну від попередньої групи, коли причинний зуб знаходиться в стадії ремісії, нами було відмічено підвищення майже в рівній мірі кількості антигенпрезентуючих клітин, які експресують маркер $HLA-DR^+$ (макрофаги, В-клітини, дендритні клітини) та $CD3^+$ - лімфоцити, а також високі показники ІРІ. Посилена активація Т-лімфоцитів та антигенпрезентуючих клітин при загостренні причинного зуба на фоні персистуючої одонтогенної інфекції може бути асоційована з формуванням локальних та системних компенсаторно-захисних бар'єрних імунних процесів в тканинах ротової порожнини.

В результаті аналізу отриманих даних встановлено, що при ХГНПЛ та ХГОПЛ також відбувається зниження кількості $CD3^+$ або $CD4^+$ - лімфоцитів. Оцінка клітинного імунітету у дітей при хронічному гіперпластичному лімфаденіті дозволила виявити і певну особливість, яка полягає в зниженні кількості $CD3^+$ і $CD4^+$ - лімфоцитів при паралельному зменшенні кількості антигенпрезентуючих клітин, які експресують маркер $HLA-DR^+$ (макрофаги, В-клітини, дендритні клітини).

Вважається, що при хронічному запаленні у лімфатичному вузлі може спостерігатись стан прояву «незрілості» клітин макрофагального ряду, або ж зниження їх кількості у тканинах. Що ймовірно і призводить до недостатнього розпізнавання та ерадикації патогену з органів-мішеней з наступною персистенцією інфекції в лімфатичному вузлі та розвитком хронічного запалення. Разом з тим, показники співвідношення $CD4^+/CD8^+$ у дітей з ХГОПЛ мають нижчі значення, ніж у дітей з ХГНПЛ, що може відбуватись за рахунок зростання відсоткового вмісту та активації $CD8^+$ - лімфоцитів. Такий дисбаланс в співвідношенні імунорегуляторних субпопуляцій – зниження хелперної активності і підвищення супресорної – є причиною пригнічення імунної відповіді з підвищенням чутливості даних дітей до інфекційних патогенів.

Гістологічне дослідження ясеневого краю хворих на ГГНПЛ суттєвих змін не виявило. Епітелій та власна пластинка зберігала пошарову будову. Лише в сітчастому шарі власної пластинки визначались локальні порушення гемомікроциркуляції.

Морфологічна структура ясеневого краю пацієнтів з ГГОПЛ (періодонтит в стадії ремісії) була представлена вогнищевою вакуольною дистрофією епітеліоцитів базального шару.

В сосочковому шарі власної пластинки мав місце помірний набряк аморфної речовини. Судини ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла були розширені, а

в периваскулярній сполучній тканині виявлялись лімфоцитарні інфільтрати, в яких переважали плазмоцити.

В сітчастому шарі власної пластинки виявлено неповномірне кровонаповнення кровонесних судин. Поряд з явищами запустіння визначались судини, просвіти яких були щільно заповнені форменими елементами крові.

При вивченні структурної організації ясеневого краю у хворих на ГГОПЛ (періодонтит в стадії загострення) в базальному та шипуватому шарах епітелію визначались збільшені епітеліальні клітини, ядра котрих були зміщені ексцентрично, неправильної форми, містили переважно неконденсований хроматин, цитоплазма мала піноподібний вигляд, що носило ознаки вакуольної дистрофії. Міжклітинні проміжки були розширені, а в епітеліальній постійно візуалізувались поодинокі і скупченнями по 3-6 клітин лімфоцити та еозинофільні гранулоцити.

У сосочковому і сітчастому шарах власної пластинки колагенові та еластичні волокна сполучної тканини були розшаровані гіпергідратованою аморфною речовиною, що проявлялось переважанням аморфної речовини над волокнистим компонентом.

В судинах гемомікроциркуляторного русла визначалось повнокрів'я. Просвіти посткапілярів і венул були щільно заповнені форменими елементами крові. В периваскулярній сполучній тканині візуалізувались лімфо-макрофагальні інфільтрати.

У вогнищевих інфільтратах власної пластинки серед клітин, окрім фібробластів, які мали відростчасту форму, визначались лімфоцити, макрофаги, гранулоцити і мастоцити. Насиченість останніх секреторними гранулами була середньою – ядро добре візуалізувалось і мало ексцентричне розташування в клітинах. Поліморфні гранули забарвлювались оксифільно і базофільно. Виявлені особливості розташування ядра дозволяють стверджувати про переважання гепарину в складі секреторних гранул мастоцитів. Також звертала на себе увагу значна кількість еозинофілів.

Структура ясеневого краю пацієнтів з ХГНПЛ мала пошарову будову і загалом відповідала нормальній архітектоніці. На відміну, при морфологічному дослідженні біоптатів ясеневого краю пацієнтів з ХГОПЛ встановлено потовщення епітеліальних сосочків внаслідок посилення проліферативних процесів в базальному шарі - акантозу. Окремі базальні епітеліоцити проявляли морфологічні ознаки вакуольної дистрофії – накопичення в цитоплазмі оптично світлої рідини, ексцентричне розташування ядра.

У власній пластинці спостерігалось потовщення пучків колагенових волокон – явища фіброзу. Периваскулярно визначалась вогнищева лімфо-лейкоцитарна інфільтрація з наявністю плазмоцитів та поодиноких сегментоядерних лейкоцитів. Виявлялись ознаки васкуліту з боку гемомікроциркуляторного русла від ендомезоваскуліту до виразних продуктивних запальних змін. Артеріоли, капіляри та, особливо венули, були значно розширені і на зрізах визначались поодинокі форменні елементи крові в просвітах.

Піднижньощелепні лімфатичні вузли пацієнтів з ХГНПЛ зберігали органну будову. Під капсулою, утвореною волокнистою сполучною тканиною, визначався крайовий синус, заповнений лімфоцитами, макрофагами і локальними скупченнями

нейтрофільних гранулоцитів. На відміну, у пацієнтів з ХГОПЛ, сполучнотканинна капсула була інфільтрована лейкоцитами, що можна розцінити як перилімфаденіт, а підкапсулярний синус був більш щільно заповнений клітинами – лімфоцитами і макрофагами.

Розміри фолікулів при одонтогенному лімфаденіті були більші, в окремих виявлялись гермінативні центри. Паракортикальна зона була розширеною із високою концентрацією клітин лімфоцитарного ряду, межі із мантійною зоною фолікулів не виявлялось, на відміну від неодонтогенного лімфаденіту, при котрому вона була розмита.

В мозкових тяжках при одонтогенному лімфаденіті окрім плазмоцитів виявлялись плазмобласти, а в синусах були присутні макрофаги і сегментоядерні лімфоцити. Колагенові волокна строми були більш потовщені, ніж при неодонтогенному, та мали виразніші морфологічні ознаки фіброзу. В кровоносних судинах спостерігалось повнокрів'я, стаз.

Проведене імуногістохімічне дослідження ясеневого краю хворих на ГГНПЛ дозволило встановити, що в базальних шарах епітелію визначались клітини, які на своїй поверхні експресують маркер CD 3 (інтраепітеліальні лімфоцити) та CD 68 (макрофаги). В сосочковому і сітчастому шарах позитивна реакція нами виявлена до маркерів CD 20 (плазмоцити) та CD 68 і останні клітини локалізувались периваскулярно.

В групі пацієнтів з ГГОПЛ (періодонтит в стадії ремісії) імуногістохімічне дослідження виявило в складі епітеліальної пластинки слизової оболонки ясеневого краю наявність CD-45 клітин (пан-лейкоцитарного маркеру), які розміщувались дифузно між епітеліоцитами як базального, так і шипуватого шарів.

В складі інфільтратів у власній пластинці слизової оболонки ясенного краю чітко візуалізувались CD 38 клітини (плазмоцити). Також виявлені клітини, які експресують маркер CD 45 з безпосередньою локалізацією в сосочковому і сітчастому шарах. В сосочковому шарі вони розміщувались поодиноці, іноді формуючи ланцюжки вздовж довгої вісі сосочка. В сітчастому шарі означені клітинні елементи формували невеликі скупчення, переважно в безпосередній близькості від венул, стінка яких характеризувались підвищеною гідравлічною проникністю. Таку картину можна вважати морфологічним свідченням ініціації місцевої імунної реакції.

При імуногістохімічному дослідженні слизової оболонки ясеневого краю пацієнтів з ГГОПЛ (періодонтит в стадії загострення) встановлено, що серед імунокомпетентних клітин в епітеліальному шарі переважали зрілі Т-лімфоцити та клітини Лангерганса.

В сполучній тканині власної пластинки периваскулярно визначались скупчення зрілих Т-лімфоцитів. Присутність означених клітин дає змогу стверджувати про реалізацію локальної імунної відповіді.

При імуногістохімічному дослідженні у хворих на ХГНПЛ в епітелії виявлялись антигенпрезентуючі клітини (CD 1a) та Т-лімфоцити (CD 3). У власній пластинці ясеневого краю переважали (CD 3) Т-лімфоцити, що у переважній більшості локалізувались в просвітах судин і менше у складі пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки. У хворих на одонтогенну форму

лімфаденіту в епітелії ясеневого краю виявлені численні антигенпрезентуючі макрофаги, які давали позитивну реакцію, експресуючи на своїй поверхні CD 1a, у власній же пластинці в складі периваскулярних інфільтратів були плазматичні клітини, що експресували на своїй поверхні маркер CD 38. Загалом, протікання імунних реакцій при одонтогенній формі носило переважно гуморальну спрямованість, а при неодонтогенній - клітинну.

Структурні елементи лімфатичних вузлів пацієнтів з ХГНПЛ в лімфоїдних вузликах були представлені В- і Т-лімфоцитами та макрофагами. В паракортикальній зоні переважали Т-лімфоцити і макрофаги. Основними клітинними елементами в складі мозкових тяжів були плазмоцити, що на своїй поверхні експресували маркер CD 38. Таке клітинне різноманіття відповідає як гуморальному, так і клітинному характеру імунної відповіді.

При одонтогенній формі в структурних компонентах піднижньощелепних лімфатичних вузлів пацієнтів виявлялись переважно клітини, що забезпечують імунну відповідь за гуморальним типом – В-лімфоцити, макрофаги і плазмоцити. Клітини в складі фолікулів експресували пан В-лімфоцитарний маркер CD 20.

Така диференціація виявленого нами клітинного складу популяції лімфоцитів при різних нозологічних формах лімфаденіту надає можливість визначення патогенетично обґрунтованого підходу до вибору імунокорегуючого препарату для включення його до складу комплексу лікувальних заходів у цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Частота вражень лімфатичних вузлів щелепно-лицевої локалізації сягає 23,2%, а порушення тканинного бар'єру на рівні слизової оболонки порожнини рота в значній мірі впливає на вірогідність виникнення гострих і хронічних лімфаденітів. Тому досить нагальним являється вивчення імунокомпетентності різних ділянок слизової оболонки і периферійної крові з метою обґрунтування ефективних методів лікування та профілактичних заходів при різних нозологічних формах лімфаденітів, що і обумовлює актуальність даної наукової роботи.

2. Показники індексів гігієни, гінгівіту та ступінь інтенсивності карієсу були значно вищими при одонтогенних формах піднижньощелепних лімфаденітів, що безпосередньо впливало на тип імунної реакції та особливості клінічного перебігу лімфаденітів.

3. Найбільші розміри лімфатичних вузлів спостерігались при одонтогенному етіологічному чиннику. Ступінь ехогенності на початковій стадії запалення носила змішаний характер, за винятком одонтогенного лімфаденіту (періодонтит в стадії загострення), коли виявлялась анехогенна структура, що вказувало на більш агресивний перебіг запального процесу. Доплерівське сканування виявило збільшення показників периферійного опору та швидкості кровотоку, більш виражені при його одонтогенній формі.

При хронічній формі одонтогенного лімфаденіту встановлено нижчу диференціацію ехогенності структури лімфатичного вузла, ніж при неодонтогенній формі, та підвищення периферійного опору судин, що обумовлює більш виражене погіршення гемомікроциркуляторних розладів.

4. Результати дослідження показників клітинного імунітету в межах 06, 08 секстанут при одонтогенній формі гострого лімфаденіту (періодонтит в стадії ремісії) виявили зниження всіх досліджуваних популяцій лімфоцитів, окрім Т-лімфоцитів-супресорів. При гострому гнійному одонтогенному лімфаденіті (періодонтит в стадії загострення) спостерігався фізіологічний рівень загальної популяції лімфоцитів та пригнічення супресорної ланки локального імунітету.

При хронічному гіперпластичному лімфаденіті виявлено супресорну спрямованість імунних реакцій, зі збереженням фізіологічного рівня загальної популяції Т-лімфоцитів за одонтогенної форми захворювання.

5. Вивчення морфологічних та імуногістохімічних характеристик біоптатів ясеневого краю при різних нозологічних формах лімфаденітів виявило певні відмінності в його структурі:

5.1. При гострому гнійному неодонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті виявлені дистрофічні зміни в епітеліальному шарі та локальні порушення гемомікроциркуляції, в базальному шарі наявні зрілі лімфоцити та макрофаги, а в сосочковому та сітчастому шарі превалювали плазмоцити і макрофаги.

5.2. При гострому гнійному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті, періодонтит в стадії ремісії, в епітеліальній пластинці спостерігались вогнища вакуольної дистрофії та клітини для яких характерна експресія пан-лейкоцитарного маркеру. У власній пластинці встановлено запустіння гемомікроциркуляторного русла з формуванням переваскулярних плазмоцитарних інфільтратів.

5.3. При гострому гнійному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті, періодонтит в стадії загострення, прослідковувались виражені дистрофічні зміни в епітеліальній пластинці та значні розлади гемомікроциркуляції. Серед імунокомпетентних клітин в епітелії превалювали Т-лімфоцити та клітини Лангерганса, у власній пластинці виявлено лімфо-лейкоцитарну інфільтрацію з переважанням зрілих Т-лімфоцитів.

5.4. При хронічному гіперпластичному неодонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті суттєвих морфологічних змін ясеневого краю виявлено не було. Як в епітелії, так і у власній пластинці були виявлені Т-лімфоцити та антигенпрезентуючі клітини.

5.5. При хронічному гіперпластичному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті в епітеліальній пластинці спостерігалось посилення проліферативних процесів та виявлені численні антигенпрезентуючі макрофаги, а у власній пластинці явища фіброзу та плазмоцити. В гемомікроциркуляторному руслі визначались явища васкуліту з вогнищевою плазмоцитарною інфільтрацією.

6. Патогенетично обґрунтована необхідність диференційованого підходу у визначенні доцільності введення до складу лікувальних і профілактичних заходів при гострому і хронічному лімфаденіті препаратів, яким притаманні вибіркові імунокорегуючі властивості.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Слід розширити показання для видалення періодонтитних зубів у дітей під час профілактичних оглядів і планової санації порожнини рота, які не піддаються лікуванню, або ж втратили функціональну цінність.

2. Діти з хронічним гіперпластичним піднижньощелепним лімфаденітом потребують виваженого підходу до всебічного поглибленого обстеження та динамічного спостереження стоматолога і суміжних спеціалістів з метою виявлення причинних факторів, що потенціюють гіперплазію лімфоїдної субстанції з метою планування заходів спрямованих на їх своєчасне усунення.

3. При ультразвуковому дослідженні слід враховувати відсоткове співвідношення ізоехогенних зон до анехогенних, що може слугувати об'єктивним критерієм для визначення подальшої тактики лікувальних заходів - вибору консервативного чи хірургічного методу лікування.

4. З метою об'єктивної оцінки ступеню імунологічної резистентності слизової оболонки порожнини рота та визначення необхідності включення імунокорегуючих препаратів до складу комплексу лікувальних заходів при всіх нозологічних формах лімфаденіту, слід проводити визначення рівня складових компонентів клітинної і гуморальної ланок імунітету периферійної крові на рівні зубоальвеолярних сегментів.

5. В нетипових випадках перебігу хронічного гіперпластичного піднижньощелепного лімфаденіту слід більш ширше застосовувати екстирпаційну біопсію з метою верифікації патологічного процесу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Ткаченко П.І. Клінічна характеристика гострого гнійного піднижньощелепного лімфаденіту у дітей та морфологічні зміни структури ясеневого краю / П. І. Ткаченко, Г. А. Єрошенко, Ю. Б. Лобач // Український стоматологічний альманах. - 2013. - №1.- С. 88-92.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, написання статті.

2. Ткаченко П.І. Клініко-імуногістохімічна характеристика хронічного гіперпластичного піднижньощелепного лімфаденіту і ясеневого краю в дітей / П. І. Ткаченко, Ю. Б. Лобач // Український стоматологічний альманах. - 2013. - №3. - С. 42-45.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, написання статті.

3. Ткаченко П.І. Стоматологічний статус та клініко-морфологічна характеристика хронічного гіперпластичного піднижньощелепного лімфаденіту і

ясеневого краю у дітей / П. І. Ткаченко, Ю. Б. Лобач, К. М. Шатрова // Світ медицини та біології. - 2013. - №1(36). - С. 63-66.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, написання статті.

4. Лобач Ю.Б. Стоматологічний статус, клінічна характеристика гострого гнійного піднижньощелепного лімфаденіту у дітей та імуногістохімічні зміни в структурі ясеневого краю / Ю. Б. Лобач // Світ медицини та біології. – 2013. - № 4(41). С. 45-49.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, написання статті.

5. Лобач Ю.Б. Состояние клеточного иммунитета периферической крови у детей с острым гнойным и хроническим гиперпластическим поднижнечелюстным лимфаденитом / Ю. Б. Лобач // Стоматологический журнал.- 2014. - №1(том XV). - С. 43-47.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, написання статті.

6. Пат. 40851 Україна, МПК (2009) Ф61С 17/00. Спосіб оцінки клітинного імунітету периферійної крові слизової оболонки порожнини рота в ділянці перехідної складки / П. І. Ткаченко, І. П. Кайдашев, Ю. В. Сідаш, Ю. Б. Лобач, М. П. Митченко, А. В. Мякушко, заявник і патентовласник Українська медична стоматологічна академія. - № 200813960; заявл. 26.10.2008; опубл. 27.04.2009 року, Бюл. №8.

Особистий внесок здобувача – проведення клініко-лабораторних досліджень, написання заявки та оформлення патенту.

7. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Спосіб оцінки клітинного імунітету периферійної крові слизової оболонки порожнини рота в ділянці перехідної складки / П. І. Ткаченко, А. К. Ніколішин, Ю. В. Сідаш, Ю. Б. Лобач, М. П. Митченко; опубл. 2008 року, Бюл. № 28. – 2 с.

Особистий внесок здобувача – написання та оформлення інформаційного листа.

8. Ткаченко П.І. Морфологічна структура ясеневого краю у дітей при хронічному гіперпластичному піднижньощелепному лімфаденіті / П. І. Ткаченко, Ю. Б. Лобач // Актуальні проблеми стоматології, щелепно-лицевої хірургії, пластичної та реконструктивної хірургії голови та шиї : матеріали наук.-практ. конференції стоматологів Полтава: (27-28 березня 2014 р., м. Полтава). – Полтава, 2014. – С. 64-65.

Особистий внесок здобувача – автором проведено клініко-лабораторне обстеження хворих, проаналізовано та узагальнено результати, проведено статистичну обробку даних, написання тези.

Лобач Ю. Б. Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей з запальними неспецифічними захворюваннями піднижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», МОЗ України, Полтава, 2015.

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення ефективності діагностичних заходів та патогенетичному обґрунтуванню диференційованого підходу до вибору імунокорегуючих препаратів в складі комплексного лікування різних нозологічних форм лімфаденітів у дітей.

Узагальнення даних клінічного обстеження хворих на різні форми піднижньощелепного лімфаденіту, дозволило встановити різницю між одонтогенною та неодоногенною формою, специфічність якої полягала у виразності клінічних проявів безпосередньо пов'язаних з антигенною стимуляцією зубами уражених періодонтитом.

При обстеженні стоматологічного статусу встановлено підвищення інтенсивності карієсу та погіршення гігієнічного стану порожнини рота, які були більш виразніші коли етіологічним чинником лімфаденітів являлись періодонтитні зуби.

Аналіз показників УЗД при гострих гнійних лімфаденітах встановив, що тенденція до збільшення розмірів, ехографічна структура та характер змін гемоциркуляції напряму залежали переважно від терміну звернення за медичною допомогою починаючи з моменту виникнення перших клінічних ознак запалення та етіологічного фактора. Збільшення периферійного опору судин при хронічному гіперпластичному одонтогенному піднижньощелепному лімфаденіті у порівнянні з хронічним гіперпластичним неодоногенним піднижньощелепним лімфаденітом пов'язано з постійним підвищеним антигенним навантаженням лімфатичного вузла персистою одонтогенною інфекцією, що сприяє до заміщення перенхіми сполучною тканиною.

Результати імуногістохімічного дослідження епітелію маргінального краю ясен і лімфатичних вузлів та оцінка експресії поверхневих маркерів периферійної крові встановили нові дані про кількість, розподіл, локалізацію та співвідношення CD1a, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD 20cy, CD38⁺, CD45⁺, CD68⁺, CD4⁺CD25⁺, HLA-DR⁺ клітин в них при різних нозологічних формах піднижньощелепних лімфаденітів, що патогенетично обґрунтовує необхідність застосування у складі їх комплексного лікування препаратів з вибірковими імунокорегуючими властивостями.

Ключові слова: діти, гострий гнійний лімфаденіт, хронічний гіперпластичний лімфаденіт, діагностика, локальний імунітет.

АНОТАЦИЯ

Лобач Ю. Б. Иммунологические нарушения в тканях десен у детей с воспалительными неспецифическими заболеваниями поднижнечелюстных лимфатических узлов и патогенетическое обоснование их коррекции в комплексном лечении. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины, Полтава, 2015.

Диссертационная работа посвящена вопросам повышения эффективности диагностических методов и патогенетическому обоснованию дифференцированного подхода к выбору иммуннокорректирующих препаратов в составе комплексного лечения разных нозологических форм лимфаденитов у детей.

Результаты работы базируются на клиническом и лабораторном обследовании 100 детей с острым гнойным и хроническим гиперпластическим поднижнечелюстным лимфаденитом одонтогенного и неодонтогенного происхождения.

Обобщение результатов клинического обследования относительно острого гнойного поднижнечелюстного лимфаденита различной этиологии установило, что они отличаются по характеру клинического течения. Так, острый гнойный поднижнечелюстной лимфаденит одонтогенного происхождения, особенно при обострении хронического периодонтита «причинного» зуба, сопровождается стремительным развитием местных начальных клинических проявлений и их продолжением. Его течение характеризуется выраженной общей реакцией организма, повышением температуры тела до 38-38,5 С и эти симптомы носили более агрессивный характер нежели при неодонтогенном. При хронических лимфаденитах, в клиническом аспекте одонтогенная форма характеризовалась значительно меньшим наличием количества лимфатических узлов с локализацией их непосредственно в поднижнечелюстной области и их большими размерами.

Сравнение индексов гингивита Silness-Loe и РМА между группами обнаружило их ухудшение у больных с одонтогенными формами лимфаденитов. Так, у больных с острым гнойным неодоногенным лимфаденитом эти показатели составляли $0,24 \pm 0,05$ бала и $2,1 \pm 0,39$ %, у больных с хроническим неодоногенным лимфаденитом $0,18 \pm 0,04$ бала и $1,32 \pm 0,36$ %, соответственно. Однако они были значительно ниже, чем у больных с острым гнойным одонтогенным лимфаденитом (периодонтит в стадии ремиссии) - $0,63 \pm 0,07$ бала и $3,79 \pm 0,48$ % и с хроническим гиперпластическим одонтогенным лимфаденитом - $0,80 \pm 0,07$ бала и $4,59 \pm 0,69$ %, соответственно. Наивысшие показатели были получены у детей с острым гнойным одонтогенным лимфаденитом (периодонтит в стадии обострения) - $0,80 \pm 0,07$ бала и $6,63 \pm 0,88$ %.

Анализ показателей УЗИ при острых гнойных поднижнечелюстных лимфаденитах установил тенденцию к увеличению их размеров при одонтогенном происхождении. Эхографическая структура и характер изменений гемодинамики

напрямую зависели преимущественно от времени обращения за медицинской помощью, начиная с момента появления первых клинических признаков воспаления и этиологического фактора, который его спровоцировал. Увеличение периферического сопротивления сосудов при хроническом гиперпластическом одонтогенном поднижнечелюстном лимфадените, по сравнению с хроническим гиперпластическим неодоногенным поднижнечелюстным лимфаденитом связано с постоянной антигенной нагрузкой лимфатического узла персистирующей одонтогенной инфекцией, что способствует замещению перенхимы соединительной тканью.

Оценка экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов показала, что у больных острым гнойным неодоногенным поднижнечелюстным лимфаденитом в периферийной крови на уровне 06, 08 секстанта имеет место снижение количества CD 3+, CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клеток, на фоне сохранения на физиологическом уровне Т-лимфоцитов супрессоров (CD 8+). При присутствии одонтогенного очага, как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения, отмечается снижение количества CD 4+, CD 16+, CD4+/CD 25+ клеток, но при остром гнойном лимфадените (периодонтит в стадии ремиссии), увеличивается популяция CD 8+ клеток, что указывает на супрессорную направленность локального иммунного ответа в отличие от острого гнойного лимфаденита (периодонтит в стадии обострения), когда имеет место снижение количества CD 8+ - лимфоцитов и наблюдается более активная иммунная реакция.

Иммуногистохимическое исследование представило возможным получить новые данные о распределении CD 1, CD 3, CD 20, CD 38, CD 45, CD 68 иммуноцитов в пределах зубодесневого эпителия и собственной пластинки при различных нозологических формах лимфаденитов, что в совокупности с вышеизложенным, может стать непосредственной основой для научного обоснования необходимости включения в состав комплекса лечебных мероприятий иммуномодуляторов разных фармакологических групп в зависимости от нозологической формы заболевания.

Ключевые слова: дети, острый гнойный лимфаденит, хронический гиперпластический лимфаденит, диагностика, локальный иммунитет.

SUMMARY

Lobach Y. B. The immunological disorders in the tissues of the gums in children with nonspecific inflammatory diseases submandibular lymph nodes and pathogenetic substantiation of their correction in treatment. - The manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.22 - Stomatology. - SHEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy " MoH Ukraine, Poltava, 2015.

The thesis is devoted to improving the efficiency of diagnostic and pathogenetic substantiation differentiated approach to the choice immunocorrective drugs as part of an integrated treatment of various forms of lymphoma lymphadenitis in children.

Synthesis of clinical examination of patients with various forms of submandibular lymphadenitis, revealed the difference between odontogenic and non odontogenic form, the specificity of which was in severity of clinical manifestations directly related to antigenic stimulation teeth affected by periodontitis .

An examination of the status of dental caries found increased intensity and deteriorating hygienic condition of the oral cavity, which were more expressive when etiological factor of lymphadenitis were periodontitis.

Analysis of ultrasound in acute purulent lymphadenitis found that the tendency to increase the size, structure and nature of sonographic changes haemocirculation directly depended mainly on the period of seeking medical help since the moment when the first clinical signs of inflammation and etiological factor. The peripheral resistance of vascular is increased in chronic hyperplastic odontogenic submandibular lymphadenitis compared with chronic hyperplastic non odontogenic submandibular lymphadenitis due to the constant antigenic load high lymph node persistent odontogenic infection, which contributes to the displacement of parenchyma by connective tissue.

The results of immunohistochemical study epithelial marginal edge of the gums and lymph nodes and evaluation of the expression of surface markers in peripheral blood set new data on the number, distribution, location and value CD1a, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD16 +, CD 20cy, CD38 +, CD45 +, CD68 +, CD4 + CD25 + , HLA-DR + cells in them with various forms of lymphoma submandibular lymphadenitis that pathogenesis justifies the need for a part of a comprehensive treatment drugs with selective immunocorrective properties.

Key words: children, acute purulent lymphadenitis, chronic hyperplastic lymphadenitis, diagnosis, local immunity

Перелік умовних скорочень

АПК – антигенпрезентуючий комплекс

ГГОПЛ – гострий гнійний одонтогенний піднижньощелепний лімфаденіт

ГГНПЛ – гострий гнійний неодонтогенний піднижньощелепний лімфаденіт

КДШ – кінцева діастолічна швидкість

кп+КП – інтенсивність карієсу в період змінного прикусу

П/ПЗ – співвідношення поперечного та передньо-заднього розміру

ХГОПЛ – хронічний гіперпластичний одонтогенний піднижньощелепний лімфаденіт

ХГНПЛ – хронічний гіперпластичний неодонтогенний піднижньощелепний лімфаденіт

CD – (clacter of differentiation) – кластер диференціації

HLA-Dr – антигенпрезентуючі клітини

IP – пульсаційний індекс

IP1 – імунорегуляторний комплекс

RI – індекс резистентності