

Трофимов
Сергей Александрович

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ
ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТЕЙ**

14.01.14 – стоматология (медицинские науки)

14.03.09 - клиническая аллергология, иммунология (медицинские науки)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научные руководители:

Дробышев Алексей Юрьевич, заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

Балмасова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Тарасенко Светлана Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра хирургической стоматологии, заведующая кафедрой.

Свитич Оксана Анатольевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, директор института.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России.

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимов Минздрава России по адресу: 127473, Москва, ул. Долгоруковская, д.4, лекционный зал им Н.А.Семашко

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимов Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте университета <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

Остеомиелит челюстных костей занимает особое место среди воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, что обусловлено этиопатогенетическими особенностями этой категории патологических процессов, обширностью их морфологических проявлений, сложностью диагностики и лечения [А.В.Артёмова, А.А.Дикусар, Л.А.Щекина, 2013; ХалимХамад Эль Аммури, В.А.Гаврилов, 2013].

Несмотря на обширное количество научных исследований данной патологии, количество больных не становится меньше, они занимают весомую долю среди случаев госпитализации, составляя до 10% от общего количества больных в стационарах челюстно-лицевого направления [А.В.Артёмова, А.А.Дикусар, Л.А.Щекина, 2013]. Особую проблему составляет хронический остеомиелит [M.J.S.Amand, N.Sigaux, A.Gleizaletal., 2017; M.Baltensperger, K.Graetz, E.Bruder et al., 2004].

Как свидетельствует клиническая практика и рост числа публикаций, в настоящее время доля больных хроническими остеомиелитами челюстей постоянно увеличивается. Актуальным вопросом для изучения является форма, при которой отсутствует острое начало заболевания, а продуктивные процессы преобладают над деструктивными - так называемый первичный хронический остеомиелит челюстей [Н.Г.Баранник, С.Д.Варжапетян, 2015; M.Baltensperger, G.Eyrich, 2009; G.K.H.Eyrich, M.M.Baltensperger, E.Bruder, K.W.Graetz, 2003].

Эта патология проявляется как в детском возрасте, так и у взрослых. Описание клинической картины в большинстве публикаций является скудным и недостаточным для постановки диагноза [B.Scherrer, A.D.Chiesa, E.Polskaetal., 2015].

Этиология и патогенез первичного хронического остеомиелита челюстей, как и его положение в современной классификации остеомиелитов, до настоящего времени мало изучены и представляют особый научно-исследовательский интерес ввиду проблем диагностики и лечения данной патологии. В большинстве публикаций авторы описывают необычность клинико-рентгенологических проявлений при первичном хроническом

остеомиелите челюстей и указывают на их отличие от признаков деструктивной формы (вторичного) остеомиелита [A.Agarwal, N.Kumar, A.Tyagi, N.De, 2014; C.Berglund, K.Ekströmer, J.Abtahi, 2015; B.Scherrer, A.D.Chiesa, E.Polska et al., 2015; S.Singh, M.E.Graham, M.Bullock et al., 2015].

Рентгенологические проявления также могут вызывать затруднения ввиду схожести с другими заболеваниями. В частности, отмечается схожесть клинико-рентгенологической картины при данной форме заболевания с некоторыми доброкачественными образованиями и другими патологическими состояниями челюстей. В этих случаях постановка окончательного диагноза возможна только после проведения диагностической биопсии и последующего патогистологического исследования. Все эти сложности ведут к отсроченному началу лечения, что не может не влиять на нежелательное течение патологического процесса [В.В.Григоровский, 2013].

Характерные лабораторные признаки заболевания до настоящего времени также не установлены. Имеются сведения о некоторых признаках изменений функций иммунной системы, в частности, по уровню цитокинов [Кирдей Е.Г., Белохвостикова Т.С., Дмитриева Л.А. и др., 2001], изменению состава лимфоцитов [Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. с соавт., 2011], но их патогномичность для первичного хронического остеомиелита челюстей пока не подтверждена.

Лечение данной патологии в большинстве случаев, описанных в публикациях, не отличаются от таковых при лечении обычной деструктивной формы. Описанное в публикациях лечение включает хирургические манипуляции - удаление подозреваемых в поддержании инфекционного процесса зубов и декорткации, что, по мнению ряда авторов является недостаточным и удлиняет сроки выздоровления пациентов [Н.Г.Баранник, С.Д.Варжапетян, 2015; А.В.Москалёв, А.Р.М.Фалсафи, Н.А.Шумилова и др., 2014; C.Berglund, K.Ekströmer, J.Abtahi, 2015; B.Scherrer, A.D.Chiesa, E.Polska et al., 2015]. Недостаточно эффективна и медикаментозная терапия, включая иммунотерапию, данного заболевания, использование физиотерапевтических

воздействий [О.В.Калюжин, 2016; Тарасенко И.В., Хурхуров Б.Р., Тарасенко С.В., 2011; M.M.Vande Meent, H.Meshkini, M.Fiocco et al., 2017].

Таким образом, отсутствие надежных клинических и лабораторных диагностических маркеров первичного хронического остеомиелита челюстей, а также эффективных и специфичных для данной патологии методов лечения определяет актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследований

В российской и зарубежной литературе представлен достаточный ряд публикаций по теме первичного хронического продуктивно-деструктивного остеомиелита челюстей, которые явились основанием для проведения данной работы [Н.Г.Баранник, С.Д.Варжапетян, 2015; М.А.Лунев, 2012; А.В.Москалёв, А.Р.М.Фалсафи, Н.А.Шумилова и др., 2014; С.Berglund, К.Еkströmer, J.Abtahi, 2015; В.Scherrer, А.Д.Chiesa, Е.Polskaetal., 2015], однако, до сих пор не представлено достаточно сведений по данному вопросу, которые бы полноценно отражали все патологические изменения, характерные для данного заболевания. Одна из причин этого кроется в том, что литература по этому вопросу довольно обширна, но характеризуется разнообразием терминов и классификаций этой болезни, это приводит к путанице и противодействует проведению сравнительных исследований по этой теме [М.Ј.Ѕ.Аmand, N.Sigaux, А.Gleizaletal., 2017].

Авторы в своих работах скудно отражают клиническую картину, не выявляя при этом особых различия у детей и взрослых [А.Аgarwal, N.Кumar, А.Тyagi, N.Де, 2014; С.Berglund, К.Еkströmer, J.Abtahi, 2015; В.Scherrer, А.Д.Chiesa, Е.Polskaetal., 2015; S.Singh, М.Е.Graham, М.Bullocketal., 2015].

Существует достаточно много свидетельств, исключаящих роль инфекционных агентов в этиологии подобных остеомиелитов [А.Аgarwal, N.Кumar, А.Тyagi, N.Де, 2014; М.Baltensperger, G.Eyrich, 2009]. В современных условиях появляются новые возможности более глубокого изучения патологических состояний с учетом генетических и иммунных особенностей организма, выявляемых в связи развитием диагностических технологий.

Некоторые пациенты с проявлениями первичного хронического остеомиелита челюстей демонстрируют дальнейшие остеомиелитические поражения в других частях скелета [С.М.Александров, 2016; В.В.Григоровский, 2013; R.Tanaka, T.Hayashi, 2008], что предполагает системный механизм развития данного заболевания.

Делаются попытки исследовать роль иммунитета в развитии остеомиелита, результаты которых показывают нарушения в реактивности организма, играющие большую роль в развитии данной патологии [Н.Г.Баранник, С.Д.Варжапетян, 2015; М.А.Лунев, 2012]. Однако, при продуктивно-деструктивном остеомиелите иммунопатогенетические особенности до настоящего времени не были изучены досконально. Рассматривается возможность иммуногенетической и аутоиммунной природы заболевания [I.Aksentijevich, S.L.Masters, P.J.Ferguson et al., 2009; P.J.Ferguson, S.Chen, M.K.Tayeh et al., 2005; S.Reddy, S.Jia, R.Geoffrey et al., 2009; S.Stern, P.Ferguson, 2013]. Возможно, именно недостаточная изученность всех этих вопросов не позволила до сих пор разработать надежные иммунодиагностические маркеры первичного хронического остеомиелита челюстей. Не существует и специфических методов лечения этого заболевания [V.Patel, A.Harwood, M.McGurk, 2010]. Проведение дальнейших исследований поможет выявить особенности продуктивно деструктивного остеомиелита, которые могут быть использованы для составления рекомендаций по совершенствованию диагностики и этиопатогенетическому лечению больных данной патологией.

Цель исследования

Совершенствование диагностики, прогнозирования течения заболевания и эффективных лечебных мероприятий у пациентов с первичным хроническим остеомиелитом челюстей на основе клинко-рентгенологических и лабораторно-иммунологических данных.

Задачи исследования

1. Оценить факторы риска и дифференциально-диагностическое значение клинко-рентгенологических признаков у пациентов с первичным хроническим остеомиелитом челюстей.

2. Определить дифференциально-диагностическое и патогенетическое значение рутинных лабораторных показателей у пациентов при первичном хроническом остеомиелите челюстей.

3. Установить патогенетическое значение иммунологических показателей у пациентов при первичном хроническом остеомиелите челюстей.

4. Разработать интегральный диагностический маркер первичного хронического остеомиелита челюстей.

5. Выявить у пациентов информативный прогностический критерий течения первичного хронического остеомиелита челюстей для возможности планировать эффективные лечебные мероприятия.

Научная новизна исследования

В процессе выполнения работы впервые:

- на статистическом уровне проведено сравнение клинико-инструментальных признаков первичного хронического и вторичного хронического остеомиелитов челюстей с определением особенностей течения первично хронического остеомиелита челюстей у детей и у взрослых пациентов;

- установлен ряд неизвестных ранее характеристик первичного хронического остеомиелита челюстей, таких как связь его с простудными заболеваниями, большая частота и продолжительность обострений, чем при вторичном хроническом остеомиелите, особенности клинических проявлений заболевания при обострении и в ремиссию;

- показано дифференциально-диагностическое значение при первичном хроническом и вторичном хроническом остеомиелитах челюстей общего числа Т-лимфоцитов (CD3+) и их Т-хелперной субпопуляции (CD3+CD4+) в крови, а также уровней IgM и IgG крови;

- установлено значение в патогенезе первичного хронического остеомиелита челюстей числа активированных Т-лимфоцитов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, факторов некроза опухоли α и β , противовоспалительного цитокина ИЛ-10, показателей активности клеточного иммунного ответа ИЛ-12 и интерферона γ ;

- получена система доказательств, что для постановки диагноза первичного хронического остеомиелита челюстей клинико-рентгенологические данные пациента целесообразно дополнять исследованием цитокинового профиля в крови и слюне;
- на основе иммунологических данных разработан интегральный диагностический коэффициент первичного хронического остеомиелита челюстей (ДК ПХО), позволяющий с очень высокой диагностической значимостью определять наличие у больного данного заболевания;
- на основе иммунологических данных получен провоспалительный индекс (ПВИ), позволяющий с высокой прогностической значимостью определять у больного положительную динамику патологического процесса или ее отсутствие.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в подтверждении гипотезы о патогенетическом значении иммунологических сдвигов для развития и прогрессирования первичного хронического остеомиелита челюстей.

Теоретическая составляющая работы позволила разработать новый методический подход к диагностике заболевания, получить иммунологические маркеры этого заболевания и прогнозировать его течение.

Практическая значимость исследования вытекает из нескольких положений диссертационной работы.

Было установлено, что клинико-рентгенологические признаки первичного хронического остеомиелита челюстей, при всей их информативности, требуют для уточнения диагноза дополнительных иммунологических исследований в виде анализа цитокинового профиля. На основе этих иммунологических данных разработаны такие высоко информативные показатели как диагностический маркер заболевания в виде интегрального диагностического коэффициента первичного хронического остеомиелита челюстей (ИДК ПХО) и прогностически значимый провоспалительный индекс (ПВИ).

Положения, выносимые на защиту

1. Первичный хронический остеомиелит челюстей характеризуется набором клинико-рентгенологических признаков, которые в случае стертой картины заболевания не всегда позволяют с высокой степенью достоверности поставить диагноз заболевания.

2. Первичный хронический остеомиелит челюстей ассоциирован с характерными иммунологическими сдвигами, взаимосвязанными с особенностями патогенеза этого заболевания.

3. Интегральный диагностический коэффициент первичного хронического остеомиелита челюстей и провоспалительный индекс позволяют с высокой диагностической точностью поставить диагноз заболевания и определить прогноз его развития.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, четко сформулированных критериях отбора в исследование, продолжительностью наблюдения, глубине литературно-библиографической проработки проблемы, использовании современных методов выполнения исследований и современной статистической обработке данных с применением пакета программ SPSS.

Апробация диссертации осуществлена на совместном заседании кафедр челюстно-лицевой и пластической хирургии; детской челюстно-лицевой хирургии; микробиологии, вирусологии и иммунологии, лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- XXIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (конкурс научных работ молодых ученых), Москва, 11-14 апреля 2016 г.;
- XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов "Новые технологии в стоматологии", Санкт-Петербург, 2 июня 2016г.;
- VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Остеосинтез лицевого черепа - 2016", Москва, 20-21 октября 2016 г.;

- XXIV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (конкурс научных работ молодых ученых), Москва, 10-13 апреля 2017 г.;

- XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов "Новые технологии в стоматологии", Санкт-Петербург, 16-18 мая 2017 г.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора в выполнение работы включал инициативу по планированию исследования, анализу научной литературы по проблеме, полный сбор клинического материала по диссертационной работе, включая курацию всех 53 больных с диагнозом "Хронический остеомиелит челюстей", учет данных лабораторного исследования, участие в выполнении и оценке результатов иммунологического анализа всех больных, статистическую обработку полученных результатов, написание текста диссертационной работы, выступления с докладами на конференциях различного уровня и оформление публикаций по теме диссертации.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования используются в учебном процессе (лекционном курсе, на практических занятиях) на кафедре челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова" Минздрава России, а также научно-практической деятельности лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, в медицинской практике Клинического центра челюстно-лицевой, реконструктивно-восстановительной и пластической хирургии МГМСУ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объем, характер и методы проведенных исследований. Для реализации поставленной цели проведено обследование 53 больных с хроническими остеомиелитами челюстных костей на кафедре челюстно-лицевой и пластической хирургии МГМСУ им. А.И.Евдокимова (заведующий кафедрой д.м.н., проф. Дробышев А.Ю.) в период с сентября 2015 по апрель 2018 года.

Среди наблюдаемых больных было 25 человек с первичным хроническим остеомиелитом челюсти (основная группа) и 28 пациентов с вторичным хроническим остеомиелитом челюсти (группа сравнения). В основной группе исследования было 11 детей и 14 взрослых пациентов, в группу сравнения входили только взрослые пациенты. Контрольная группа для лабораторных исследований состояла из 20 здоровых людей, в том числе 13 взрослых и 7 детей.

Всем пациентам проведен комплекс клинико-рентгенологического исследования (клинические наблюдения, компьютерное томографическое исследование в мультиспиральном режиме и др.), выполнены рутинные клинические и биохимические лабораторные исследования, иммунологический анализы (проточная цитофлуориметрия для определения фенотипического состава лимфоцитов крови, иммуноферментный анализ содержания иммуноглобулинов в крови, цитокинового профиля крови и слюны).

Статистическая обработка данных осуществлялась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 12) с использованием описательной и непараметрической сравнительной статистики, определения 95%-ных доверительных интервалов показателей, регрессионного анализа, построения ROC-кривых с расчетом AUROC.

Факторы риска и клинико-рентгенологические особенности первичного хронического остеомиелита челюстей. Исследование проводилось в сравнительном аспекте путем сопоставления данных у пациентов с первичным и вторичным хроническими остеомиелитами челюстей. В качестве факторов риска рассматривались пол и возраст больных, наличие одонтогенных источников, высокая частота простудных заболеваний, сопутствующая соматическая патология, а также группы крови и резус-фактор.

Демографические данные (пол, возраст), аллотипические признаки пациентов (группа крови, резус-фактор), сопутствующие заболевания существенного влияния на частоту встречаемости первичного хронического остеомиелита челюстей не оказывали. Было установлено, что возможность одонтогенной природы не исключена в равной степени как при первичном, так

и при вторичном хроническом остеомиелите челюстей. В то же время высокая частота простудных заболеваний достоверно преобладала в группе первичного хронического остеомиелита - 71-91% (при вторичном хроническом остеомиелите челюстей - только 7%). Это позволяет предполагать влияние исходных нарушений в иммунной системе на патогенез данного заболевания, а также возможность его вирусной природы.

Исследование клинических особенностей первичного хронического остеомиелита полностью подтвердило сведения, представленные другими авторами.

Клинические особенности первичного хронического остеомиелита челюстей были следующими:

- локализация процесса в области тела нижней челюсти, распространяющееся на протяжении от пяти до восьми зубов, нередко с вовлечением ветви нижней челюсти;

- наличие деформации нижней челюсти (рисунок 1), при этом кожа над областью поражения сохраняет обычную окраску, свободно собирается в складку;



Рис. 1. Больной Д., 38 лет, история болезни № КЦС-3-125765-17, первичный хронический остеомиелит нижней челюсти: нарушение конфигурации лица за счёт деформации нижней челюсти справа

- жалобы на боль постоянного ноющего характера, локализирующуюся в очаге поражения, проявляющуюся преимущественно в периоды обострения;

- нарушение функции открывания рта, наличие воспалительной контрактуры;

- отек тканей над очагом поражения, не исчезающий даже в ремиссию;

- увеличение регионарных лимфатических узлов;

- отсутствие свищевых ходов и гнойного отделяемого.

Характерные рентгенологические признаки первичного хронического остеомиелита челюстей, как об этом сообщается и в литературе, включают наличие зон остеолиза в очаге поражения с выраженной периостальной реакцией, что особенно эффективно устанавливается методами компьютерной томографии в мультиспиральном режиме (рисунок 2).

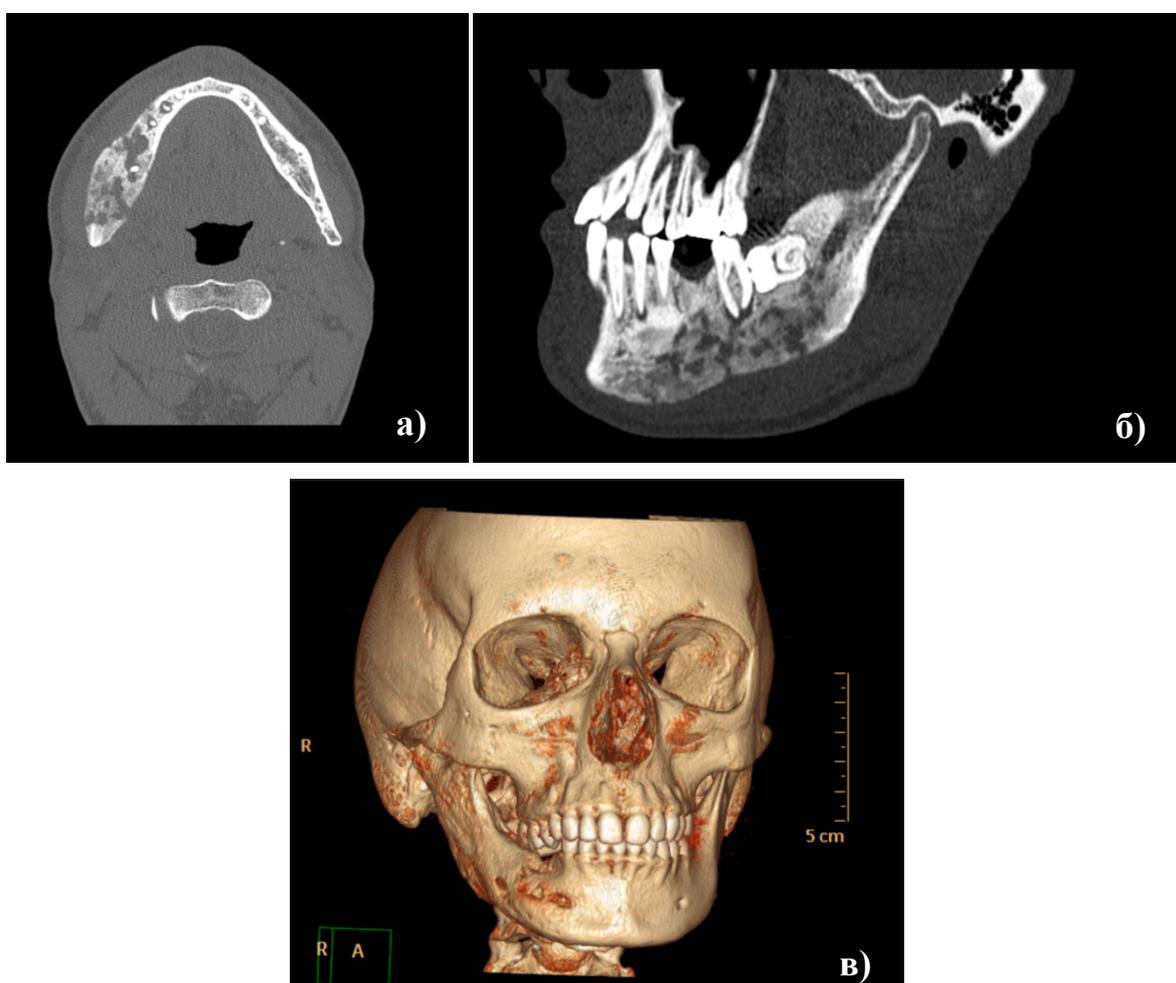


Рис. 2. МСКТ больного Д., 38 лет, история болезни № КЦС-3-125765-17, первичный хронический остеомиелит:

а) аксиальная плоскость, асимметрия нижней челюсти за счёт выраженной периостальной реакции, увеличение объёма нижней челюсти по сравнению с коллатеральной стороной; б) косо-сагиттальная плоскость, на фоне склерозированного участка нижней челюсти множественные очаги костной деструкции; в) трёхмерная реконструкция в костном режиме, множественные очаги деструкции в области поражённого участка нижней челюсти

В то же время в 8% случаев имелась стертая клиническая картина заболевания, а анализ клинических признаков не позволял заподозрить развитие первичного хронического остеомиелита без дополнительных методов исследования и учета всей совокупности имеющихся данных. От 18% до 55% наблюдений сопровождалось отсутствием отдельных симптомов, характерных для первичного хронического остеомиелита. Отсутствие надежных диагностических маркеров этого заболевания, невозможность прогнозировать его течение значительно осложняют диагностический процесс.

Лабораторные и иммунологические особенности первичного хронического остеомиелита челюстей. Поиск диагностических и прогностических маркеров первичного хронического остеомиелита определил последующие задачи исследования. Одна из них включала определение дифференциально-диагностического и патогенетического значения рутинных лабораторных показателей при первичном хроническом остеомиелите челюстей.

Решение этой задачи заключалось в анализе результатов клинического анализа и биохимического анализа крови, который показал, что патологический процесс сопровождается ростом числа лейкоцитов и увеличением СОЭ как при первичном, так и при вторичном хроническом остеомиелите челюстей, в то время как рост числа нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов наблюдается только при вторичном хроническом остеомиелите. Иными словами, в обоих случаях имеет место воспалительный процесс, но механизмы его развития отличаются друг от друга. Что касается биохимического анализа крови, то все изученные показатели даже при наличии некоторых достоверных различий в группах сравнения колебались в рамках нормативных значений, то есть патогенетического значения не имели.

Следующая задача исследования была посвящена установлению патогенетического значения иммунологических показателей при первичном хроническом остеомиелите челюстей. Выполнение этого раздела исследований показало, что патогенетические особенности первичного хронического остеомиелита челюстей выявляются, прежде всего, на уровне иммунных реакций.

При этом базовая иммунограмма крови, включающая результаты определения основных популяций лимфоцитов (CD3+ Т-лимфоциты, CD19+ В-лимфоциты, CD16+CD56+ естественные киллеры, или ЕК), а также субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3+CD4+ Т-хелперы, CD3+CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты, CD3+CD56 естественные киллерные Т-лимфоциты, или ЕКТ) никаких достоверных отклонений величин при первичном хроническом остеомиелите от показателей здоровых людей, в отличие от вторичного хронического остеомиелита, не показала (рисунок 3).

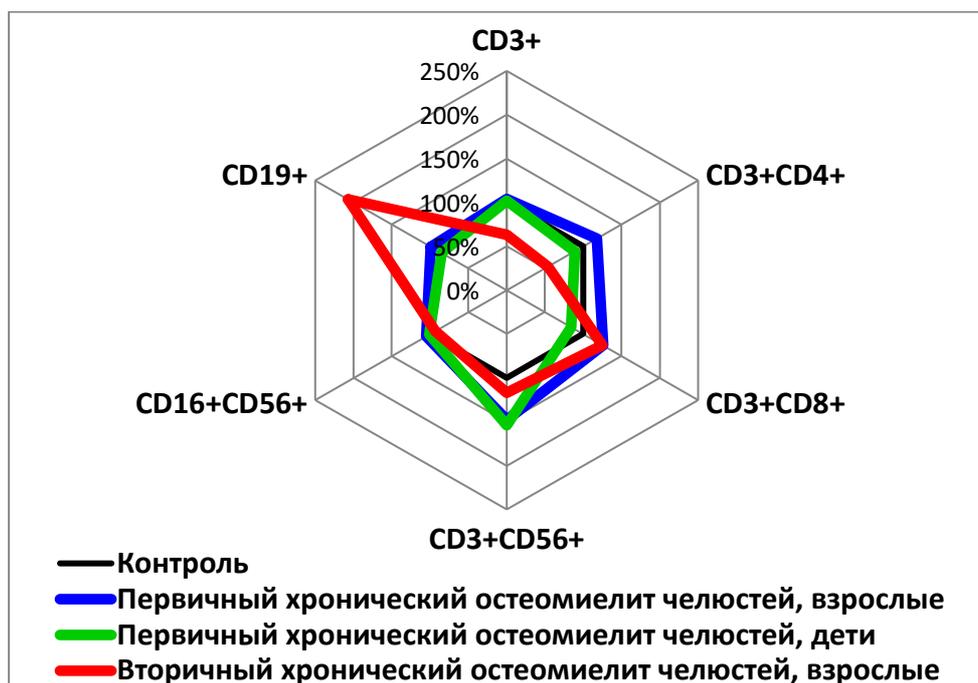


Рис. 3. Проценты отклонения от контроля фенотипического состава лимфоцитов крови у больных первичным и вторичным хроническими остеомиелитами челюстей

Это было интерпретировано нами, учитывая продуктивный характер воспаления при изучаемой патологии, как проявление активной миграции лимфоцитов в очаг поражения, что не позволяло числу лимфоцитов, содержащихся в крови, подняться до детектируемого уровня. Чтобы подтвердить эту точку зрения нами определялись число активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD25+) и уровни основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) в крови пациентов. Был установлен рост числа активированных Т-лимфоцитов в крови при отсутствии отклонений со стороны IgM, IgA при

падении уровня IgG, чем первичный хронический остеомиелит челюстей принципиально отличался от вторичной формы (рисунок 4).

Указанный характер изменений полностью соответствовал выдвинутому нами предположению о возможности участия Т-лимфоцитов в патогенезе первичного хронического остеомиелита челюстей и их активной миграции в очаг поражения.

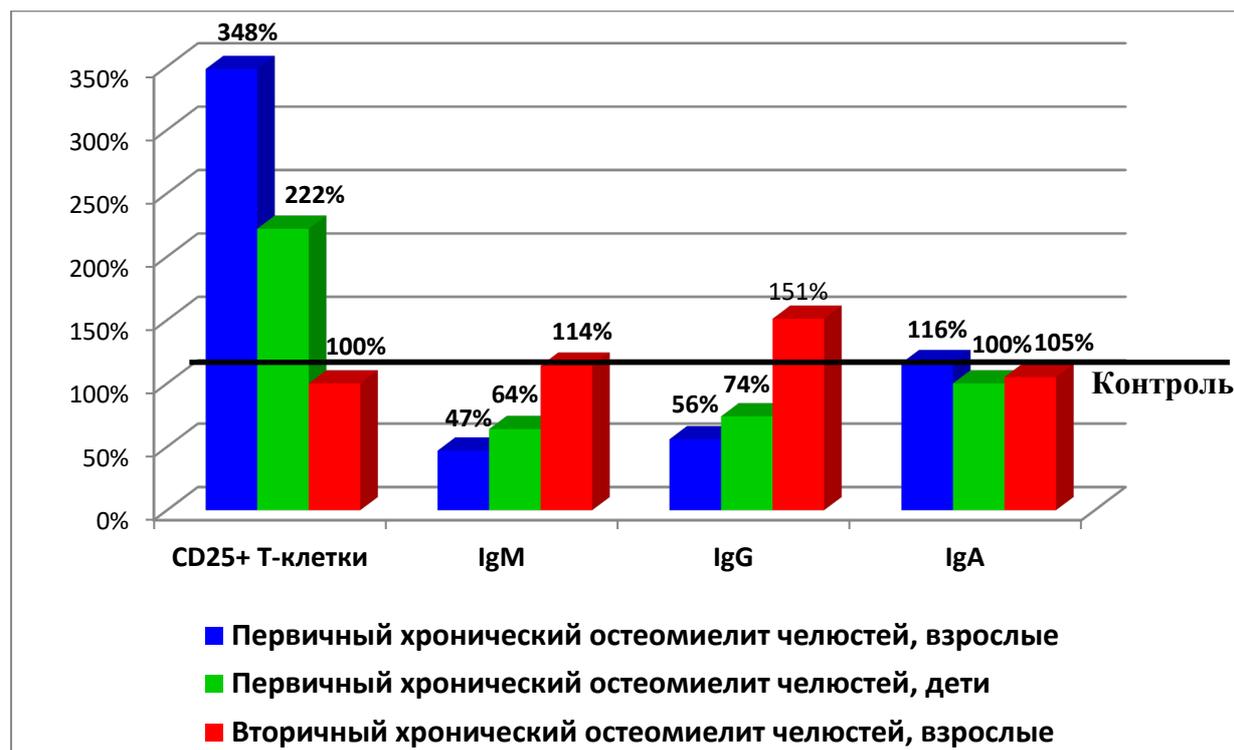


Рис. 4. Проценты отклонения от контроля иммунологических показателей крови у больных первичным и вторичным хроническими остеомиелитами челюстей

Чтобы дополнительно подтвердить высказанные нами предположения о характере изменений в иммунном статусе, в крови и слюне больных определялся цитокиновый профиль.

Во-первых, устанавливалось содержание провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ФНО β , с учетом того, что первые три цитокина обладают системным провоспалительным эффектом, а ФНО β - это цитокин локального действия, участвующим в деструкции ткани в очаге поражения. Все четыре цитокина показывали достоверное увеличение содержания как в крови, так и в слюне, причем независимо от формы хронического остеомиелита челюстей (рисунок 5).

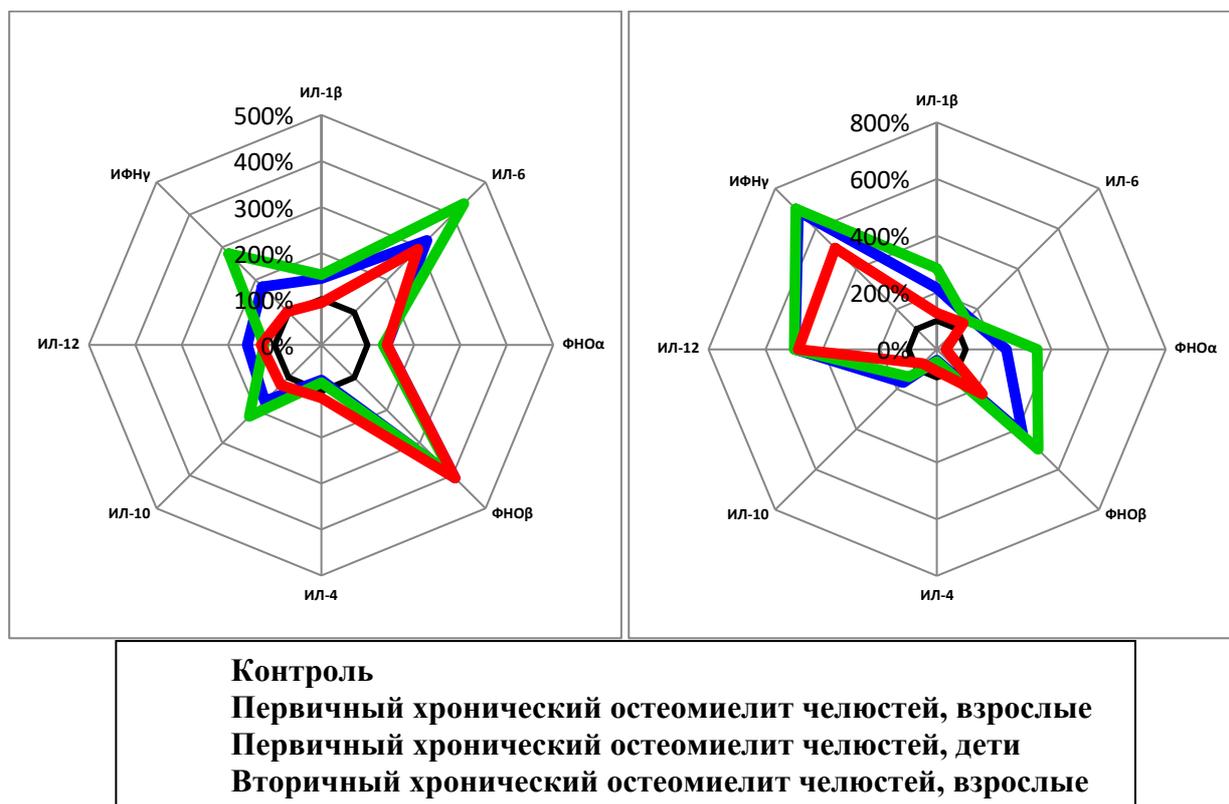


Рис. 5. Цитокины плазмы крови и слюны у больных первичным и вторичным хроническими остеомиелитами челюстей

Еще один очень важный вопрос, который возникает при анализе иммунологических данных - это соотношение реакций клеточного и гуморального иммунного ответа у больных хроническими остеомиелитами челюстей, поскольку при первичной форме местное воспаление носит отчетливый продуктивный характер, то есть косвенно свидетельствует о преобладании клеточного иммунного ответа. Действительно, при первичном хроническом остеомиелите челюстей нами отмечен достоверный рост как в слюне, так и крови ИЛ-12 и ИФН γ как цитокинов клеточного иммунного ответа на фоне падения уровня ИЛ-4 как цитокина гуморальных иммунных реакций. При вторичном хроническом остеомиелите рост ИЛ-12 и ИФН γ отмечен только в слюне, то есть только на локальном уровне, при отсутствии изменений со стороны ИЛ-4.

Эти данные подтверждают преобладание клеточных иммунных реакций на системном и локальном уровне как особенность первичного хронического остеомиелита челюстей, не обозначенную другими авторами.

Диагностические и прогностические критерии первичного хронического остеомиелита челюстей. Поскольку было установлено, что наиболее выраженные и патогенетически значимые сдвиги при данной патологии претерпевают иммунологические показатели, нами была предпринята попытка разработать на их основе диагностически значимый интегральный биомаркер первичного хронического остеомиелита челюстей. С этой целью был использован регрессионный анализ, направленный на получение уравнения линейной регрессии, решение которого позволило бы получить количественный показатель для диагностики изучаемой патологии, названный нами "диагностический коэффициент первичного хронического остеомиелита" (ДК ПХО). Формула для определения ДК ПХО имела следующий вид:

$$\text{ДК ПХО} = 8,144 - 0,654 * \text{ИЛ-6(кр)} - 0,727 * \text{ИЛ-1}\beta(\text{сл}) - 0,492 * \text{ИФН}\gamma(\text{сл}),$$

где * - знак умножения, ИЛ-6(кр) - уровень интерлейкина-6 в плазме крови, ИЛ-1 β (сл) - уровень интерлейкина-1 β в слюне, ИФН γ (сл) - уровень интерферона γ в слюне.

Интересно, что для получения этой формулы методом регрессионного анализа были использованы все 19 информативных иммунологических показателей, определяющих особенности первичного хронического остеомиелита челюстей, из которых статистической программой были отобраны только 3 показателя. Два из этих показателей (ИЛ-6 крови и ИЛ-1 β слюны) служат провоспалительными цитокинами, а один (ИФН γ слюны) является показателем локального клеточного иммунного ответа.

Для вычисления ДК ПХО у каждого пациента и здорового человека контрольной группы в уравнение подставлялись индивидуальные значения названных цитокинов. На основе полученных индивидуальных значений вычислялись 95%-ные доверительные интервалы ДК ПХО, а также определялась их диагностическая значимость путем построения ROC-кривой и вычисления площади под ROC-кривой - AUROC как величина, отражающая соотношение чувствительности и специфичности теста (рисунок 6).

Для определения значения механизмов контроля воспалительных реакций в организме пациентов нами изучался уровень в крови и слюне одного

важнейших противовоспалительных цитокинов - ИЛ-10, определяющего исход хронического воспаления, в том числе и при хронических остеомиелитах. Примерно двукратное повышение уровня этого цитокина в биологических жидкостях больных отмечено только при первичном хроническом остеомиелите, что входило в число его особенностей, впервые установленных нами.

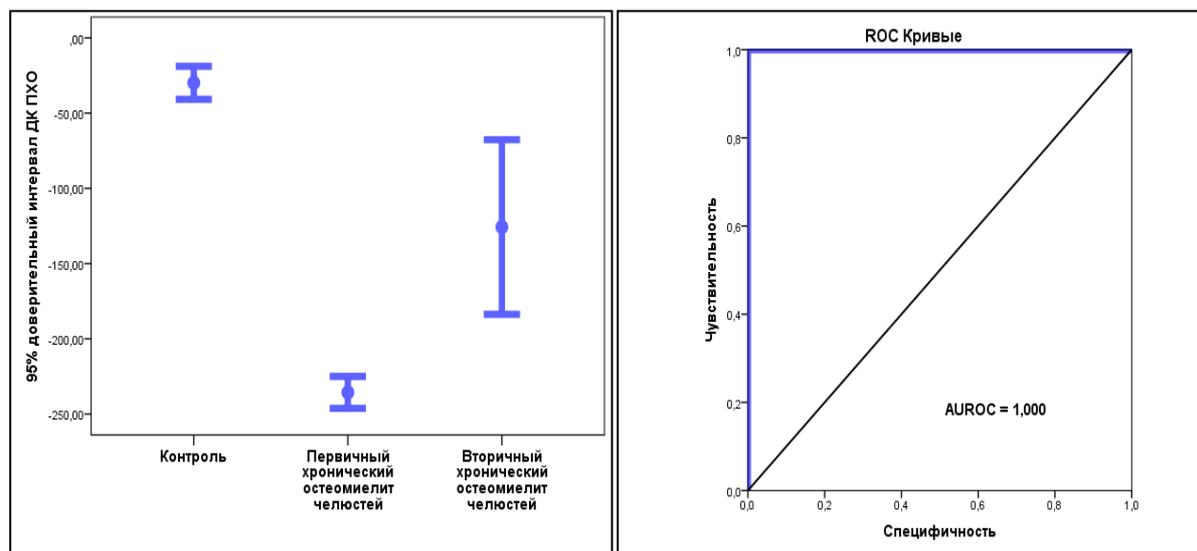


Рис. 6. 95% доверительный интервал ДК ПХО в условных единицах у больных первичным хроническим остеомиелитом челюстей в сравнении с контролем и данными у больных вторичным хроническим остеомиелитом челюстей

ДК ПХО у больных первичным хроническим остеомиелитом челюстей находился в диапазоне значений ниже -200, в то время как для контрольной группы здоровых людей был характерен диапазон значений выше - 50, а у больных вторичным хроническим остеомиелитом челюстей - этот коэффициент находился в диапазоне от -50 до -200. Диагностическое значение такого разграничения по величинам ДК ПХО было чрезвычайно велико и близко к абсолютному, поскольку AUROC = 1,0, то есть была максимальной. Иными словами, разработанный нами на основе иммунологических признаков ДК ПХО позволяет с максимальной диагностической точностью подтверждать у больного наличие первичного хронического остеомиелита челюстей, то есть служить его интегральным биомаркером.

В процессе выполнения исследований был установлен довольно противоречивый признак первичного хронического остеомиелита челюстей в виде взаимоисключающих явлений - одновременный значительный рост

провоспалительного цитокина ИЛ-1 и противовоспалительного - ИЛ-10. Возникло предположение, что группа больных данным заболеванием неоднородна и состоит, по меньшей мере, из двух категорий - с более высоким ИЛ-1 и с более высоким ИЛ-10, а для выявления этих категорий наиболее информативным критерием служило бы соотношение ИЛ-1/ИЛ-10, названное нами провоспалительным индексом (ПВИ).

Для понимания значения этого феномена были выделены пациенты с положительной клинической динамикой первичного хронического остеомиелита челюстей. Таких больных оказалось 5 из 25 (20%). Оказалось, что у больных с положительной клинической динамикой первичного хронического остеомиелита челюстей ПВИ лежит в диапазоне значений выше 0,5, чем они принципиально отличались от пациентов с отсутствием положительной динамики. Диагностическая значимость этого теста в единицах AUROC была очень высока и составляла 0,962 (рисунок 7).

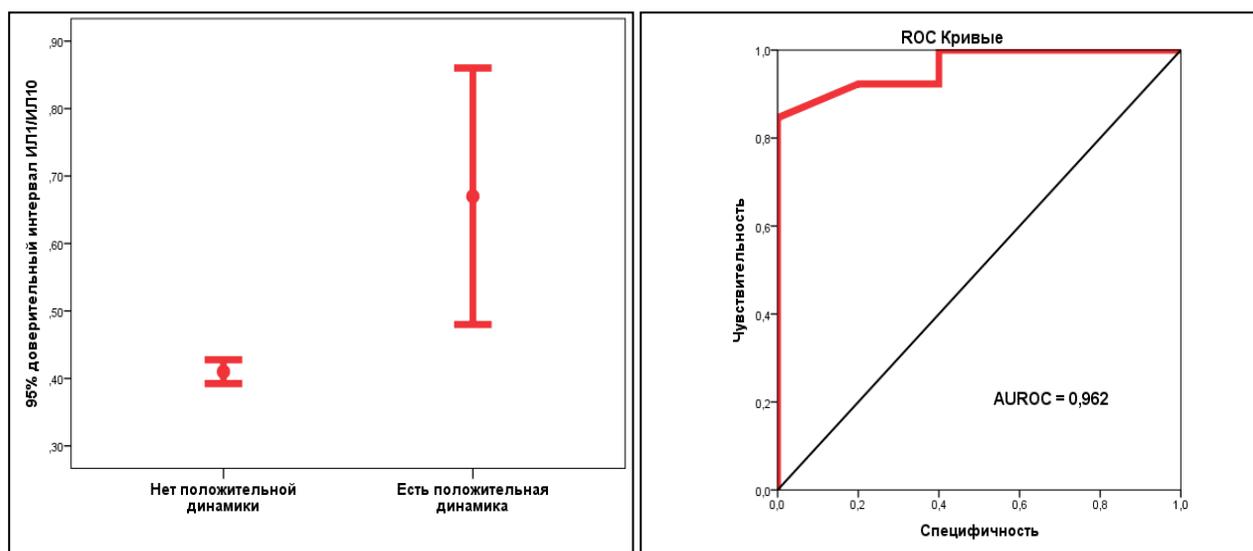


Рис. 7. 95% доверительный интервал ПВИ в условных единицах у больных первичным хроническим остеомиелитом челюстей с положительной клинической динамикой и отсутствием таковой

Поскольку эти исследования проводились на больных, у которых положительная динамика первичного хронического остеомиелита в большинстве случаев определялась по данным их первичного обращения в клинику, нами сформулировано предложение использовать данный тест для прогнозирования течения указанного заболевания.

Небольшое число наблюдений по эффективности ПВИ, связанное с относительной редкостью встречаемости первичного хронического остеомиелита челюстей, не позволяет пока сделать окончательного заключения по целесообразности его внедрения в клиническую практику и требует дальнейшего изучения. Тем не менее, интересно, что анализ клинических примеров показал отсутствие связи ПВИ с характером применяемых нами лечебных мероприятий, что лишний раз показывает необходимость в будущем более детального анализа как самого ПВИ, так и вопроса об эффективности тех традиционных методов лечения, что использовались нами при первичном хроническом остеомиелите челюстей.

В то же время использование ПВИ позволило определить достоверные различия в цитокиновом профиле больных с положительной динамикой клинического течения первичного хронического остеомиелита челюстей, которые проявлялись снижением уровня ИЛ-10 в крови, а также ростом ИЛ-12 в крови и слюне. Интересно, что у больных с положительной динамикой уровень ИЛ-12 в крови достоверно выше, а в слюне достоверно ниже, чем в группе сравнения (рисунок 8).

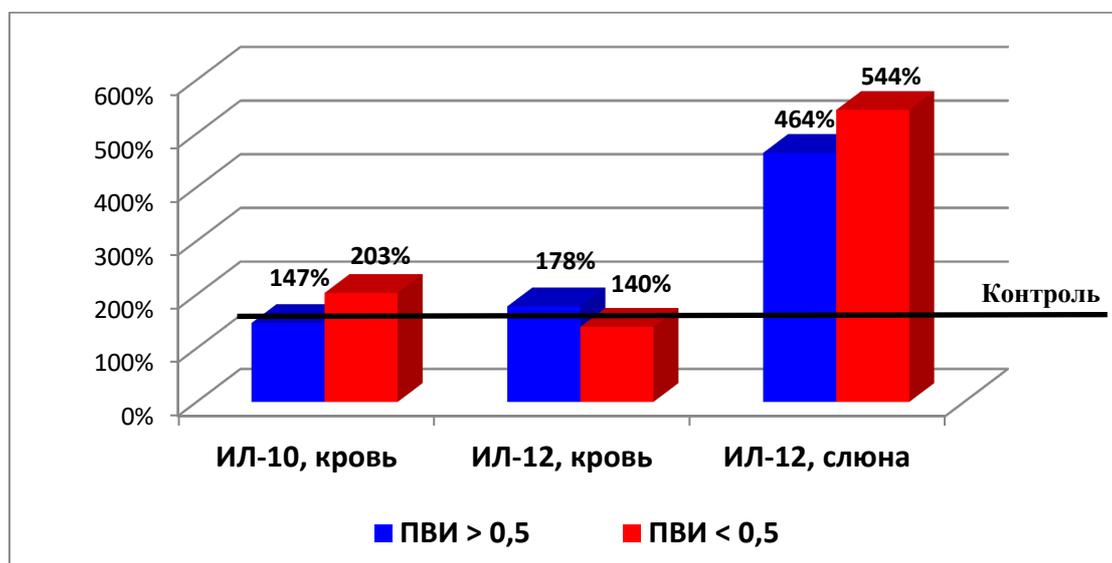


Рис. 8. Проценты отклонения от контроля патогенетически значимых интерлейкинов крови и слюны у больных первичным хроническим остеомиелитом челюстей в зависимости от диапазона значений ПВИ

Поскольку ИЛ-12 является продуктом макрофагов и дендритных клеток, обеспечивающим развитие клеточного иммунного ответа, получается, что

ключевым иммунологическим феноменом, влияющим на относительно благоприятный прогноз первичного хронического остеомиелита челюстей, является снижение уровня ИЛ-10, который способствует индукции макрофагов воспалительного фенотипа и оказывает местное супрессорное воздействие на развитие иммунного ответа. Макрофаги воспалительного фенотипа, в свою очередь, обеспечивают стимуляцию Th1-клеточного иммунного ответа, обеспечиваемого ростом продукции ИЛ-12 на системном уровне (в крови) при его снижении на локальном уровне (в слюне).

В результате происходит снижение интенсивности продуктивно-воспалительного процесса в очаге поражения, что сопряжено с положительным прогнозом течения первичного хронического остеомиелита челюстей. В то же время рост индукции клеточного иммунного ответа на системном уровне (в крови) теоретически не исключает поражения костей другой локализации. Последнее предположение подтверждается отдельными клиническими примерами, но требует доказательств при проведении дальнейших исследований.

Детальный анализ корреляционных связей между информативными иммунологическими показателями позволил подтвердить роль предлагаемых диагностических и прогностических критериев первичного хронического остеомиелита челюстей и позволил высказать предположения о возможных этиопатогенетических механизмах развития этого заболевания, которые включают следующие умозаключения:

- для первичного хронического остеомиелита челюстей характерно отчетливое преобладание иммунных реакций клеточного типа не только на местном, но и на системном уровне, характерных для аутоиммунных, опухолевых и негнойных инфекционных процессов при возможности исключить из этого перечня опухолевый процесс;

- поскольку развитие клеточного иммунного ответа в данном случае сопровождается повышенным уровнем ИЛ-10, в значительной мере контролирующего интенсивность иммунного реагирования, то аутоиммунный характер поражения остается мало вероятным, при этом не исключается роль вирусных или других микробных агентов как этиологических факторов

первичного хронического остеомиелита челюстей, не выявляемых или трудно выявляемых микроскопически и культурально и активно индуцирующих клеточный иммунный ответ;

- отсутствие значимого эффекта от проводимой терапии, направленной на этиопатогенетические механизмы, характерные для вторичного хронического остеомиелита челюстей, свидетельствует о необходимости продолжения научного поиска по расшифровке особенностей этиопатогенеза первичного хронического остеомиелита челюстей.

В целом проведенное исследование позволило полностью реализовать цель исследования, выполнить все поставленные задачи и определить новые направления для будущих исследований по проблеме.

ВЫВОДЫ

1. Первичный хронический остеомиелит челюстей характеризуется выраженными клинико-рентгенологическими особенностями, позволяющими дифференцировать его с вторичным хроническим остеомиелитом, однако отсутствие у некоторых больных одного или нескольких характерных признаков или наличие стертой клинической картины заболевания, неопределенность классификационного положения данной формы остеомиелита челюстей, обилие терминов для ее обозначения значительно затрудняют ее диагностическую оценку.

2. Рутинные клинико-лабораторные и биохимические показатели крови у больных первичным хроническим остеомиелитом челюстей не входят в число диагностически значимых маркеров данного заболевания.

3. Иммунологические особенности первичного хронического остеомиелита челюстей включают: отсутствие изменений со стороны базовой иммунограммы крови; рост числа активированных Т-лимфоцитов (CD3+CD25+) в крови; падение содержания в крови IgG; рост в крови уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ФНО β на фоне высокого содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10; падение в крови уровня ИЛ-4 как медиатора гуморального иммунного ответа; рост в слюне провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ФНО β на фоне падения

уровня ИЛ-4, высокого содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и цитокинов клеточного иммунного ответа ИЛ-12 и ИФН γ .

4. Интегральным диагностическим маркером первичного хронического остеомиелита челюстей служит диагностический коэффициент первичного хронического остеомиелита (ДК ПХО), который определяется на основе содержания ИЛ-6 в крови, а также ИЛ-1 β и ИФН γ в слюне и обладает очень высокой диагностической значимостью при значениях < -200 .

5. Для прогнозирования положительной динамики первичного хронического остеомиелита челюстей может быть рекомендован провоспалительный индекс (ПВО), основанный на соотношении уровней ИЛ-1 β и ИЛ-10 в крови и обладающий высокой прогностической значимостью благоприятного течения заболевания при значениях $> 0,5$.

6. Неблагоприятный прогноз первичного хронического остеомиелита челюстей связан с ключевыми изменениями уровней цитокинов - падением содержания в крови ИЛ-10 и соответствующим ему ростом в крови ИЛ-12, а также снижением уровня ИЛ-12 в слюне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностике первичного хронического остеомиелита челюстей следует учитывать следующую совокупность дифференциально-диагностических клинико-рентгенологических признаков этого заболевания:

- локализация процесса в области тела нижней челюсти, распространяющееся на протяжении от пяти до восьми зубов, нередко с вовлечением ветви нижней челюсти;

- наличие деформации нижней челюсти, при этом кожа над областью поражения сохраняет обычную окраску, свободно собирается в складку;

- жалобы на боль постоянного ноющего характера, локализирующуюся в очаге поражения, проявляющуюся преимущественно в периоды обострения; примерно у половины пациентов отмечается наличие периодически возникающих, незначительных ноющих болей в течение всего периода заболевания;

- нарушение функции открывания рта, наличие воспалительной контрактуры;

- отек тканей над очагом поражения, не исчезающий даже в ремиссию;
- увеличение регионарных лимфатических узлов как в период обострения, так и в ремиссию;
- отсутствие свищевых ходов и гнойного отделяемого;
- характерные рентгенологические признаки в виде наличия зон остеолизиса в очаге поражения с выраженной периостальной реакцией.

2. При проведении обследования пациентов с подозрением на наличие первичного хронического остеомиелита челюстей рекомендуется выполнение иммунологические исследования с анализом цитокинового профиля по уровням ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 в крови больных, а также ИЛ-1 β и ИФН γ в слюне.

3. Для диагностики первичного хронического остеомиелита челюстей по данным изучения цитокинового профиля целесообразно рассчитать диагностический коэффициент первичного хронического остеомиелита челюстей (ДК ПХО) по формуле:

$$\text{ДК ПХО} = 8,144 - 0,654 * \text{ИЛ-6(кр)} - 0,727 * \text{ИЛ-1}\beta\text{(сл)} - 0,492 * \text{ИФН}\gamma\text{(сл)},$$
 где * - знак умножения, ИЛ-6(кр) - уровень интерлейкина-6 в плазме крови, ИЛ-1 β (сл) - уровень интерлейкина-1 β в слюне, ИФН γ (сл) - уровень интерферона γ в слюне.

При значениях ДК ПХО ниже - 200 устанавливают наличие у больного первичного хронического остеомиелита челюстей.

4. Для прогнозирования течения первичного хронического остеомиелита челюстей у больного рекомендуется определять провоспалительный индекс (ПВИ) в виде соотношения ИЛ-1 β : ИЛ-10. При величине ПВИ выше 0,5 оценивают прогноз развития заболевания как благоприятный.

СПИСОК РАБОТ,

ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Трофимов, С.А. Особенности лечения больных с хроническим продуктивным остеомиелитом [Текст] / С.А.Трофимов, А.Ю.Дробышев, Н.А.Жукова, И.И.Якименко, В.Н.Царёв, Е.А.Афанасьева // Альманах клинической медицины, 2016. Т. 44, спецвыпуск 1. С. 109-110.

2. Трофимов, С.А. Повышение эффективности комплексного лечения пациентов с продуктивной формой остеомиелита [Текст]/ С.А.Трофимов, А.Ю.Дробышев, И.И.Якименко, В.Н.Царёв, Е.А.Афанасьева // Материалы XXI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 2016. С. 145-146.

3. Трофимов, С.А. Проблема лечения больных продуктивно-деструктивным остеомиелитом челюстей [Текст]/ С.А.Трофимов, А.Ю.Дробышев, Н.А.Жукова, И.И.Якименко, И.П.Балмасова, С.В.Попов // Материалы XXII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов, 2017. С. 129-130.

4. **Трофимов, С.А. Первично-хронический остеомиелит нижней челюсти. Клинический случай [Текст] / С.А.Трофимов, А.Ю.Дробышев, Н.А.Жукова, Т.М.Дибиров // Инфекции в хирургии, 2017. Т. 16, № 2. С. 6-9.**

5. Имшенецкая, Н.И. Обоснование эффективности лечения детей и подростков с одонтогенными хроническими формами остеомиелитов челюстей [Текст] / Н.И.Имшенецкая, О.З.Топольницкий, Е.В.Зорян, С.А.Трофимов, И.В.Фабелинская, Р.Н.Федотов// Материалы республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии», посвящённой 85-летию Башкирского государственного медицинского университета, 2017. С.415 - 419.

6. Царев, В.Н. **Взаимосвязь клинического течения хронического остеомиелита нижней челюсти и экспрессии рецепторных молекул клеточной активации [Текст] / В.Н.Царев, А.Ю.Дробышев, С.А.Трофимов, Е.В.Ипполитов, Е.Н.Николаева // Эндодонтия today, 2017. № 2. С. 41-45.**

7. Балмасова, И.П. **Клинико-иммунологический подход к дифференциальной диагностике и хирургическому лечению первично хронического остеомиелита нижней челюсти [Текст] /И.П.Балмасова, С.А.Трофимов, Ю.А.Дробышев, В.В.Шулаков, В.Н.Царев, Е.В.Ипполитов // Клиническая стоматология, 2018. № 4 (88). С. 38-42.**